عفونت‌های کرمی می‌شوند. علاوه بر این، ماست‌سل‌ها احتمالاً نقش مهمی در پاسخ‌های ایمنی ذاتی نسبت به عفونت‌های باکتریایی ایفاء می‌کنند.

SELECTED READINGS

*Indicates publications of historical interest, generally reporting the discovery of a phenomenon or process that was later shown to be of fundamental importance in the immune system. Many (but not all) of these discoveries led to Nobel Prizes for the discoverer(s). The nature of the discovery is summarized briefly in each reference.

Mast Cells and Eosinophils

Dudeck A, Koberle M, Goldmann O, et al. Mast cells as protectors of health. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;144:S4–S18.

Espinosa E, Valitutti S. New roles and controls of mast cells. *Curr Opin Immunol.* 2018;50:39–47.

Galli SJ. The mast cell-IgE paradox: from homeostasis to anaphylaxis. *Am J Pathol.* 2016;186:212–224.

Karasuyama H, Miyake K, Yoshikawa S, Yamanishi Y. Multifaceted roles of basophils in health and disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;142:370–380.

Klion AD, Ackerman SJ, Bochner BS. Contributions of eosinophils to human health and disease. *Annu Rev Pathol.* 2020;15:179–209.

Kubo M. Mast cells and basophils in allergic inflammation. *Curr Opin Immunol.* 2018;54:74–79.

Olivera A, Beaven MA, Metcalfe DD. Mast cells signal their importance in health and disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;142:381–393.

Rigoni A, Colombo MP, Pucillo C. Mast cells, basophils and eosinophils: from allergy to cancer. *Semin Immunol.* 2018;35:29–34.

Siebenhaar F, Redegeld FA, Bischoff SC, et al. Mast cells as drivers of disease and therapeutic targets. *Trends Immunol.* 2018;39:151–162.

Weller PF, Spencer LA. Functions of tissue-resident eosinophils. *Nat Rev Immunol.* 2017;17:746–760.

Immune Responses Underlying Atopic Disorders

Bonnelykke K, Sparks R, Waage J, Milner JD. Genetics of allergy and allergic sensitization: common variants, rare mutations. *Curr Opin Immunol.* 2015;36:115–126.

Goleva E, Berdyshev E, Leung DY. Epithelial barrier repair and prevention of allergy. *J Clin Invest.* 2019;129:1463–1474.

Gowthaman U, Chen JS, Eisenbarth SC. Regulation of IgE by T follicular helper cells. *J Leukocyte Biol.* 2020;107:409–418.

Haspeslagh E, Heyndrickx I, Hammad H, Lambrecht BN. The hygiene hypothesis: immunological mechanisms of airway tolerance. *Curr Opin Immunol.* 2018;54:102–108.

*Ishizaka K, Ishizaka T, Hornbrook MM. Physico-chemical properties of human reaginic antibody. IV. Presence of a unique immunoglobulin as a carrier of reaginic activity. *J Immunol.* 1966;97:75–85. (*The discovery of IgE as the substance in plasma, previously called reagin, that sensitized leukocytes to mediate hypersensitivity reactions in the skin.*)

Kabesch M, Tost J. Recent findings in the genetics and epigenetics of asthma and allergy. *Semin Immunopathol.* 2020;42:43–60.

Kemter AM, Nagler CR. Influences on allergic mechanisms through gut, lung, and skin microbiome exposures. *J Clin Invest.* 2019;130:1483–1492.

Lambrecht BN, Hammad H. The immunology of the allergy epidemic and the hygiene hypothesis. *Nat Immunol.* 2017;18:1076–1083.

Muehling LM, Lawrence MG, Woodfolk JA. Pathogenic CD4(+) T cells in patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;140:1523–1540.

Noti M. New perspectives on the initiation of allergic immune responses at barrier sites. *Curr Opin Immunol.* 2018;54:130–136.

Perdijk O, Marsland BJ. The microbiome: toward preventing allergies and asthma by nutritional intervention. *Curr Opin Immunol.* 2019;60:10–18.

*Portier P, Richet C. De Faction anaphylactique de certains venins. *C R Soc Biol.* 1902;54:170. (*One of a series of papers by Portier and Richet describing the first experimental induction [and naming] of anaphylaxis by repeated injection of Physalia toxin into dogs. Richet received the Nobel Prize for this work. See* https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1913/richet/lecture.)

Roan F, Obata-Ninomiya K, Ziegler SF. Epithelial cell-derived cytokines: more than just signaling the alarm. *J Clin Invest.* 2019;129:1441–1451.

Valenta R, Karaulov A, Niederberger V, et al. Molecular aspects of allergens and allergy. *Adv Immunol.* 2018;138:195–256.

Allergic Diseases

Anvari S, Miller J, Yeh CY, Davis CM. IgE-mediated food allergy. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2019;57:244–260.

Boonpiyathad T, Sozener ZC, Satitsuksanoa P, Akdis CA. Immunologic mechanisms in asthma. *Semin Immunol.* 2019;46:101333.

Gieseck 3rd RL, Wilson MS, Wynn TA. Type 2 immunity in tissue repair and fibrosis. *Nat Rev Immunol.* 2018;18:62–76.

Holgate ST, Wenzel S, Postma DS, et al. Asthma. *Nat Rev Dis Primers.* 2015;1:15025.

Huang C, Li F, Wang J, Tian Z. Innate-like lymphocytes and innate lymphoid cells in asthma. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2019. https://doi.org/10.1007/s12016-019-08773-6.

Lambrecht BN, Hammad H, Fahy JV. The cytokines of asthma. *Immunity.* 2019;50:975–991.

Mavissakalian M, Brady S. The current state of biologic therapies for treatment of refractory asthma. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2020;59:195–207.

Milner JD. Primary atopic disorders. *Annu Rev Immunol.* 2020;38:785–808.

Reber LL, Hernandez JD, Galli SJ. The pathophysiology of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;140:335–348.

Renz H, Allen KJ, Sicherer SH, et al. Food allergy. *Nat Rev Dis Primers.* 2018;4:17098.

Sampath V, Nadeau KC. Newly identified T cell subsets in mechanistic studies of food immunotherapy. *J Clin Invest.* 2019;129:1431–1440.

Schmiechen ZC, Weissler KA, Frischmeyer-Guerrerio PA. Recent developments in understanding the mechanisms of food allergy. *Curr Opin Pediatr.* 2019;31:807–814.

Weidinger S, Beck LA, Bieber T, et al. Atopic dermatitis. *Nat Rev Dis Primers.* 2018;4:1.

فصل

۲۱



نقایص ایمنی اولیه و اکتسابی

یکپارچگی سیستم ایمنی، برای دفاع در برابر ارگانیسم‌های عفونی و فرآورده‌های سمی آنها و در نتیجه برای بقای تمام افراد ضروری است. نقایص در یک یا چند جزء سیستم ایمنی می‌تواند منجر به بیماری‌های شدید و اغلب کشنده‌ای شود که در مجموع **بیماری‌های نقص ایمنی** (immunodeficiency diseases) نامیده می‌شوند. این بیماری‌ها را به طور کلی در دو گروه طبقه‌بندی می‌کنند. **نقایص ایمنی اولیه** (primary immunodeficiencies) نقایص ژنتیکی هستند که سبب افزایش استعداد ابتلاء به عفونت‌ها شده و غالباً در نوزادی و اوایل کودکی بروز می‌کنند، ولی گاهی از نظر بالینی در مراحل بعدی زندگی تشخیص داده می‌شوند. تعداد زیادی از افراد احتمالاً ژن‌های موتاسیون یافته‌ای به ارث ببرند که عملکرد سیستم ایمنی را تضعیف می‌نماید. با این حال، بخش کوچکتری از افراد نیز موتاسیون‌هایی مضر را به ارث می‌برند که خود به تنهایی چنان اثر بزرگی بر تکامل یا عملکرد سیستم ایمنی دارند که می‌توانند به عنوان نقایص ایمنی اولیه طبقه‌بندی شوند. تخمین زده می‌شود که شیوع نقص ایمنی اولیه در ایالات متحده به صورت ۱ نفر در هر ۱۲۰۰ نفر تا ۱ نفر در هر ۱۰,۰۰۰ نفر باشد. هر چند تنها در تعداد اندکی از آنها گرفتاری به اندازه‌ای شدید است که عوارض تهدیدکننده حیات ایجاد می‌شوند. **نقایص ایمنی اکتسابی یا ثانویه** (acquired or secondary immunodeficiencies) بیماری‌های ارثی نیستند؛ اما به دنبال سوء تغذیه، سرطان منتشر، درمان با داروهای سرکوبگر ایمنی یا آلودگی سلول‌های سیستم ایمنی به ویژه با ویروس نقص ایمنی

جدول ۱-۲۱. ویژگی‌های نقایص ایمنی مؤثر بر لنفوسیت‌های T یا B

ویژگی	نقص سلول B	نقص سلول T
استعداد ابتلا به عفونت	باکتریهای چرکزا (اوتیت، پنومونی، مننژیت، استئومیلیت)، باکتریهای روده‌ای و ویروسها، تعدادی از انگلها	پنوموسیستیس جیروسی، بسیاری از ویروسها، مایکوباکتریهای آتیپیک، قارچها
غلظت ایمونوگلبولین‌های سرم	کاهش یافته است	طبیعی یا کاهش یافته
واکنشهای DTH در برابر آنتی‌ژنهای شایع	طبیعی	کاهش یافته
مرفولوژی بافتهای لنفاوی	فولیکولها و مراکز زایگر (نواحی سلول B) وجود ندارند یا کاهش یافته‌اند	معمولاً فولیکولها طبیعی هستند، ممکن است نواحی قشری پارافولیکولی (نواحی سلول T) کاهش یافته باشند

علایم اختصاری: DTH، ازدیاد حساسیت نوع دیررس

انسان (human immunodeficiency virus [HIV]) یعنی عامل به وجود آورندهٔ سندرم نقص ایمنی اکتسابی (acquired immunodeficiency syndrome [AIDS]) به وجود می‌آیند. این فصل، انواع اصلی نقایص ایمنی مادرزادی و اکتسابی را با تکیه بر بیماریزائی آنها و اجزایی از سیستم ایمنی که در هر مورد گرفتار می‌شوند، شرح می‌دهد.

مروری بر بیماری‌های نقص ایمنی

مهم است که پیش از شروع بحث در مورد هر یک از بیماریها، به ویژگی‌های عمومی نقایص ایمنی اشاره‌ای داشته باشیم.

عارضهٔ اصلی نقص ایمنی افزایش استعداد ابتلاء به عفونت‌ها است. ماهیت عفونت در هر بیمار خاص تا حدود زیادی بستگی به جزئی از سیستم ایمنی دارد که دچار نقص می‌باشد (جدول ۱-۲۱). نقص در ایمنی هومورال معمولاً منجر به افزایش استعداد ابتلاء به عفونت با باکتری‌های کپسول‌دار چرکزا و برخی ویروس‌ها می‌شود، در حالی که نقایص ایمنی سلولی منجر به عفونت‌های ویروسی و سایر میکروب‌های درون سلولی و یا فعال‌سازی عفونت‌های نهفته می‌شود. نقایص مختلط ایمنی هومورال و سلولی، بیماران را به عفونت توسط تمام گروه‌های میکروارگانیسم‌ها مستعد می‌سازند. بیماران مبتلا به نقص ایمنی، اغلب دچار عفونت با میکروب‌هایی می‌شوند که افراد سالم با وجود تماس مداوم، آنها را به خوبی حذف می‌کنند؛ این عفونت‌ها را **فرصت‌طلب** می‌نامند. نقایص ایمنی ذاتی، براساس مسیر یا نوع سلولی که تحت تأثیر قرار می‌دهند، منجر به انواع مختلفی از عفونت‌های میکروبی می‌شوند. به اضافهٔ بیماری‌های نقص ایمنی که به خوبی از نظر بالینی شرح داده شده‌اند، شواهد زیادی وجود دارند که افراد بالغی که دچار عفونت‌های مکرر یا شدید می‌شوند، اغلب موتاسیون‌هایی در ژن‌های تنظیم کننده عملکرد سیستم ایمنی دارند.

بیماران مبتلا به نقص ایمنی، مستعد ابتلاء به انواع خاصی از سرطان‌ها نیز هستند. به نظر می‌رسد که بسیاری از این سرطان‌ها به وسیلهٔ ویروس‌های سرطان‌زا نظیر ویروس اپشتاین - بار (EBV) و ویروس‌های پاپیلومای انسانی (HPV) ایجاد می‌شوند و از اینرو، منعکس کنندهٔ نقص پاسخ‌های ایمنی ضد ویروسی می‌باشد اما بروز لنفوما و سرطان‌های پوست، معده و سایر اندام‌ها نیز بدون ارتباط شناخته شده‌ای با عفونت‌های ویروسی، افزایش می‌یابند.

در این فصل ما ابتدا به توصیف نقایص ایمنی اولیه (مادرزادی)، شامل نقص در اجزای سیستم ایمنی ذاتی و نقایص بازوی هومورال و سلولی سیستم ایمنی آداپتیو خواهیم پرداخت. در انتها فصل را با بحث پیرامون نقایص ایمنی ثانویه (اکتسابی)، با تأکید بر AIDS، به پایان خواهیم رساند.

نقایص ایمنی اولیه (مادرزادی)

نقایص ایمنی اولیه بیماری‌های تک ژن هستند که در اثر جهش ژرم‌لاین در ژن‌های تنظیم کنندهٔ تکامل یا عملکرد سیستم ایمنی رخ می‌دهند. اگرچه اولین نقایص ایمنی اولیه که در آن نقص دقیق ژنتیکی شناسایی شد، بیماری‌های وابسته به X مغلوب بودند، اما اکثر نقایص ایمنی اولیه الگوی اتوزومی مغلوب را نشان می‌دهند. آلل‌های اتوزومی مغلوب عمدتاً در خانواده‌های دارای ازدواج فامیلی دیده می‌شود زمانی که موتاسیون یکسانی از هر دو والد به ارث برده شود. در موارد دیگر، به ویژه در فرزندان حاصل از ازدواج‌های غیرفامیلی، یک آلل معیوب از یک ژن خاص از یک والد و جهش معیوب متفاوتی در همان ژن از والد دیگر به ارث می‌رسد. از افراد با این نوع الگوی وراثت اتوزومی مغلوب، به عنوان هتروزیگوت‌های مرکب یاد می‌شود. گاهی اوقات یک هتروزیگوت مرکب ممکن است شامل یک یا هر دو آلل نسبتاً ناقص و یا آلل‌های هایپومورف باشد.

برخی از نقایص ایمنی اولیه دارای الگوی وراثت اتوزومی غالب می‌باشند. این بیماری‌ها نظیر جهش‌های حاصل از عملکرد مثل موتاسیون فعال کننده در ژن PIK3CD (کد کنندهٔ فرم بیش‌فعال PI3 کیناز δ)، می‌باشند. سایر جهش‌های غالب ارثی شامل موتاسیون‌های از دست رفتن عملکرد در یک آلل از یک ژن می‌باشند که منجر به اختلال عملکرد ولی نه از دست رفتن کامل آن پروتئین می‌شود. اینها ممکن است به دلیل نارسایی هاپلو که به همراه موتاسیون CTLA4 دیده می‌شود، یا به دلیل یک اثر منفی غالب که باعث می‌شود محصول یک ژن معیوب فعالیت محصول پروتئینی یک آلل طبیعی را مختل کند، باعث بروز بیماری گردند. گاهی اوقات یک جهش اثرگذار به صورت نوپدید در بیمار ظاهر می‌گردد که در هیچ یک از والدین وجود نداشته است. این جهش‌های ژنتیکی غیروراثتی معمولاً در سلول‌های زایای یکی از والدین و یا در تخمک بارور شده رخ می‌دهند.

بروز و تظاهرات بالینی بیماری‌های ناشی از همان جهش ممکن است متغیر باشد. عوامل متعددی ممکن است در این تفاوت فنوتیپی نقش داشته باشند از جمله توارث ژن‌های اصلاح کننده، عوامل محیطی و تغییرات اپی‌ژنتیک ژن‌ها که از فردی به فرد دیگر متفاوت است. با این حال در بیشتر موارد، تظاهرات فنوتیپی متفاوت در جهش‌های یکسان، هیچ توضیح قانع‌کننده‌ای ندارد.

نقایص ایمنی اولیه به دلیل تاریخچه کلینیکی تکرار عفونت‌ها عموماً به وضوح مشخص می‌شوند. برخی از تشخیص‌ها نظیر سنجش سطح ایمونوگلبولین سرمی (Ig)، فلوسایتومتری سلول‌های ایمنی یا ارزیابی عملکرد نوتروفیل‌ها در in vitro نسبتاً ساده می‌باشند. هر چند معمولاً برای رسیدن به تشخیص صحیح‌تر، بررسی جزئیات بیشتر نیاز است. نقایص ایمنی اولیه سلول‌های T با کاهش سلول‌های T خون محیطی، پاسخ تکثیری پایین لنفوسیت‌های خون در برابر فعال کننده‌های پلی‌کلونال سلول‌های T نظیر فیتوهماگلوتینین و نقص در واکنش‌های ازدیاد حساسیت دیررس (DTH) پوستی در برابر آنتی‌ژن‌های میکروبی شایع نظیر آنتی‌ژن‌های کاندیدا مشخص می‌شوند. در ایالات متحده آمریکا، امروزه نیاز است که نوزادان از طریق بررسی برش حلقهٔ پذیرنده سلول‌های T (TRECs) در سلول‌های خون و جستجوی DNA حذف شده در طی بازآرایی پذیرنده سلول T (TCR) در طی تکامل سلول‌های T، غربالگری شوند. عدم تشخیص این حلقه‌های DNA، نشان‌دهندهٔ عدم تکامل سلول T می‌باشد. این سنجش برای تشخیص نقص ایمنی مختلط شدید (در ادامه بحث خواهد شد)، بلافاصله پس از تولد به کار می‌رود و امکان تصحیح به موقع نقص را از طریق پیوند سلول‌های بنیادی خونساز فراهم می‌سازد. تشخیص زودهنگام و پیش از آنکه بیماری گسترش یابد می‌تواند بیان ژن درمانی را امیدبخش‌تر نماید.

نقایص ایمنی ممکن است بر اثر وجود نقایصی در تکامل یا فعال‌شدن لنفوسیت‌ها یا نقایصی در مکانیسم‌های اجرایی ایمنی ذاتی و آداپتیو به وجود آیند. بیماری‌های نقص ایمنی از نظر بالینی و پاتولوژیک ناهمگن هستند که تا حدودی ناشی از این امر می‌باشد که بیماری‌های مختلف، اجزای متفاوتی از سیستم ایمنی را گرفتار می‌کنند. ناهنجاری در تکامل لنفوسیت می‌تواند ناشی از موتاسیون در ژن‌های کد کننده پذیرنده‌ها و سایر ملکول‌های دخیل در سیگنالینگ شامل آنزیم‌ها، آداپتورها، پروتئین‌های ناقل و فاکتورهای نسخه‌برداری باشد. این نقایص ارثی و نقایص مشابه در موش‌ها در روشن ساختن مکانیسم‌های تکاملی و عملکردی لنفوسیت، بسیار آموزنده

بوده است (فصل ۸ را ببینید).

در دسترس بودن فناوری‌های جدید و سریع و کارا در تعیین توالی DNA، توانایی ما را در شناسایی ژن‌های خاصی که در صورت جهش، موجب افزایش استعداد ابتلا به عوامل بیماری‌زا می‌شوند را به دنبال دارد، افزایش داده است. یکی از درس‌های حیرت‌انگیزی که از آنالیز نقص ایمنی ناشی از جهش‌های تک‌ژنی گرفته شده این است که بسیاری از آنها، فرد را مستعد ابتلا به مجموعهٔ محدودی از عفونت‌ها می‌کند. این مشاهدات نشان می‌دهد که در انسان‌ها، سازوکارهای حفاظتی مختلف برای دفاع علیه پاتوژن‌های خاص ضروری می‌باشند، به طوری که نقص در هر مکانیسم باعث می‌شود که فرد تنها در برابر برخی از عفونت‌ها مستعد باشد.

به طور متناقضی، نقایص ایمنی خاص با افزایش بروز خودایمنی همراه است. عموماً خودایمنی در نقص‌های ایمنی‌ای دیده می‌شود که از دست‌رفتن ناکامل کی جمعیت سلول‌های ایمنی یا عملکرد آنها به دنبال بروز موتاسیون‌های هایپومورف پیش می‌آید که به کاهش برخی مکانیسم‌های تنظیمی می‌انجامد. همچنین محتمل است که عفونت‌های پایدار مرتبط با نقایص ایمنی باعث فعال‌شدن ایمنی ذاتی و آسیب بافتی و افزایش فعال‌شدن لنفوسیت‌های خودواکنشگر، گردد.

در بخش‌های زیر ما به توضیح نقایص ایمنی ناشی از موتاسیون‌های ارثی در ژن‌های کدکننده اجزای سیستم ایمنی ذاتی یا در ژن‌های مورد نیاز برای تکامل و فعال‌سازی لنفوسیت‌ها خواهیم پرداخت. بسیاری از موتاسیون‌های شناخته شده در جدول‌ها نشان داده شده‌اند و تنها رایج‌ترین آنها و نیز آنهایی که اصول مهمی را به تصویر می‌کشد در متن شرح داده شده‌اند. فصل را با بحث مختصری پیرامون استراتژی‌های درمانی برای این بیماری‌ها به پایان می‌رسانیم.

نقایص در ایمنی ذاتی

ایمنی ذاتی اولین خط دفاعی علیه ارگانیسم‌های عفونی را تشکیل می‌دهد. از اینرو، نقایص مادرزادی در اجزای ایمنی ذاتی معمولاً منجر به ابتلا به عفونت‌های راجعه می‌شود. مکانیسم‌های ایمنی ذاتی در فصل ۴ شرح داده شده است.

در این قسمت فصل، نمونه‌هائی از بیماری‌های مادرزادی فاگوسیت‌ها و نقایص سلول‌های NK، نقایص ارثی در سیگنالینگ پذیرنده شبه‌تول (TLR) و مسیر IL-12/IFN-γ را مورد بحث قرار خواهیم داد (جدول ۲-۲۱). نقایص فاگوسیتی عموماً منجر به عفونت‌های پوستی و مجاری تنفسی با باکتری‌ها یا قارچ‌ها می‌شوند که مورد آخر به طور عمده با گونه‌های آسپرژیلوس و کاندیدا می‌باشد. آبسه‌های عمیق و استوماتیت دهانی نیز شایع هستند. نقایص سیگنال‌رسانی TLR و اینترفرون نوع I ممکن است در عفونت‌های چرک‌زای راجعه و همچنین عفونت‌های ویروسی شدید نقش داشته باشند؛ نقایص مسیر IL-12 و IFN-γ استعداد ابتلا به پاتوژن‌های داخل سلولی خصوصاً عفونت‌های میکوباکتریوم را افزایش می‌دهند. نقایص کمپلمان در فصل ۱۳ شرح داده شده است.

نقص در اعمال میکروب‌کشی فاگوسیت‌ها: بیماری گرانولوماتوز مزمن

بیماری گرانولوماتوز مزمن (chronic granulomatous disease [CGD]) به علت موتاسیون در اجزاء کمپلکس آنزیمی اکسیداز فاگوسیتی (PHOX) به وجود می‌آید. این بیماری نادر است و تقریباً ۱ در ۲۰۰,۰۰۰ نفر در ایالات متحده به آن مبتلا هستند. در حدود دو سوم موارد دارای الگوی توارث وابسته به X مغلوب و بقیه اتوزومی مغلوب می‌باشند. در فرم وابسته به X بیماری، موتاسیون در ژن کدکننده ساب‌یونیت α از سیتوکروم b558 که دارای وزن مولکولی ۹۱ کیلودالتون است، به وجود می‌آید. این پروتئین یک پروتئین غشایی سراسری است که به نام PHOX-91 خوانده می‌شود. جهش‌های متفاوت زیادی در این ژن وابسته به X یافت شده است و این موتاسیون منجر به نقص در تولید آنیون سوپراکسید می‌گردد که یکی از واسطه‌های متعدد فعال اکسیژن بوده و مکانیسم میکروب‌کشی اصلی فاگوسیت‌ها، به ویژه نوتروفیل‌ها را، تشکیل می‌دهد (به فصل ۴ نگاه کنید). نقص در تولید واسطه‌های فعال اکسیژن، سبب ناتوانی در کشتن میکروب‌های فاگوسیت شده می‌گردد. موتاسیون در سایر اجزاء کمپلکس PHOX منجر به ایجاد فرم‌های اتوزومی مغلوب CGD می‌شود.

CGD با عفونت‌های راجعه توسط قارچ‌ها و باکتری‌ها

جدول ۲-۲۱. بیماری‌های مادرزادی ایمنی ذاتی

بیماری	نقایص عملکردی	مکانیسم‌های نقص
بیماری گرانولوماتوز مزمن	نقص در تولید واسطه‌های فعال اکسیژن توسط فاگوسیتها؛ عفونتهای باکتریایی و قارچی راجعه	موتاسیون در ژنهای کد کننده پروتئین‌های کمپلکس فاگوسیت اکسیداز، Phox-91 (زیرواحد α از سیتوکروم b558) در فرم وابسته به X موتاسیون یافته است.
نقص چسبندگی لکوسیت - نوع ۱	عدم بروز یا بروز کاهش‌یافته β_2 - اینتگرین‌ها سبب اختلال در چسبیدن لکوسیت‌ها به سلول‌های اندوتلیال و مهاجرت آنها به بافت‌ها می‌شود. عفونتهای باکتریایی و قارچی راجعه	موتاسیون‌های ژن کدکنندهٔ زنجیرهٔ β (CD18) از β_2 اینتگرین‌ها
نقص چسبندگی لکوسیت - نوع ۲	عدم بروز یا بروز کاهش‌یافته لیگاندهای لکوسیتی برای سلکتین‌های اندوتلیال E و P سبب اختلال در غلتیدن و مهاجرت لکوسیت‌ها به بافت‌ها می‌شود؛ اختلال مهاجرت لکوسیت‌ها به بافت‌ها؛ عفونتهای باکتریایی و قارچی راجعه	موتاسیون‌های ژن کدکنندهٔ ناقل نوع ۱ GDP - فوکوز که برای انتقال فوکوز به گلژی و الحاق آن به سیالیل لوئیس X که لیگاندی برای سلکتین‌ها می‌باشد، لازم است.
نقص چسبندگی لکوسیت - نوع ۳	نقص چسبندگی و مهاجرت لکوسیتی در ارتباط با نقص در فعال‌شدن وابسته به کموکاین اینتگرین	موتاسیون‌های در ژن کدکننده KINDLIN-3، یک پروتئین اسکلت سلولی که به فعال‌شدن اینتگرین مرتبط است.
سندرم چدیاک - هیگاشی	ادغام معیوب وزیکولی و اختلال در عملکرد لیزوزومها در نوتروفیلها، ماکروفاژها، سلولهای دندریتی، سلولهای کشنده طبیعی، سلول‌های T سیتوتوکسیک و بسیاری انواع سلول‌های دیگر؛ عفونتهای راجعه توسط باکتریهای چرکزا	موتاسیون در LYST که منجر به نقص در اگزوسیتوز گرانول ترشحی و عملکرد لیزوزومی می‌شود.
نقایص سلول NK	سلول‌های NK کاهش یافته یا فقدان آنها	موتاسیون‌هایی در ژن کد کننده فاکتور نسخه‌برداری GATA-2 و ژن کد کنندهٔ DNA هلیکاز MCM4
نقایص در انتقال سیگنال TLR	عفونت‌های مکرر به علت نقایص در انتقال سیگنال TLR و CD40 و تولید ناقص اینترفرون نوع ۱	موتاسیون‌هایی در TLR3، TRIF، TBK1، NEMO، UNC93B، MyD88، $I\kappa B\alpha$ و IRAK4، فعال‌شدن $NF\kappa B$ را در پایین دست پذیرنده‌های شبه تول، تضعیف می‌کند.
استعداد مندلی به بیماری‌های مایکوباکتریایی	بیماری شدید توسط مایکوباکتری‌های محیطی غیر توبرکولوزی، BCG، سالمونلا و سایر باکتری‌های درون سلولی به وجود می‌آید	موتاسیون‌هایی در IL-12 p40، IL-12RB، IFNGR1، IFNGR2، STAT1، NEMO و ISG15

BCG, bacillus calmette-Guérin; IRAK4, IL-1 receptor-associated kinase 4; LYST, lysosomal trafficking protein; NEMO, NF-κB essential modulator

مانند استافیلوکوک مشخص می‌گردد، که معمولاً از اوان کودکی شروع می‌شود. عفونت تهاجمی با قارچ *آسپرژیلوس* منجر به مرگ می‌گردد. بسیاری از ارگانیسم‌هایی که به شکل ویژه‌ای در بیماران دچار CGD مشکل‌ساز هستند، کاتالاز تولید

می‌کنند که پراکسید هیدروژن میکروب‌کش را که به وسیله سلول‌های میزبان از رادیکال اکسیژن فعال سوپراکسید تولید شده است، تخریب می‌کنند. چون عفونت‌ها به وسیله فاگوسیت‌ها کنترل نمی‌شوند، سبب تحریک پاسخ‌های ایمنی مزمن با واسطه سلول می‌گردند که منجر به فعال‌شدن ماکروفاژها با واسطه سلول‌های T و ایجاد گرانولوماهایی متشکل از ماکروفاژهای فعال شده که برای حذف میکروب تلاش می‌کنند می‌شوند. این تظاهر بافتی، اساس نامگذاری بیماری است. بیماری در زمان گذشته اغلب کشنده بوده است حتی اگر درمان آنتی‌بیوتیکی قوی صورت می‌گرفته است. اما امروزه به دلیل تشخیص زودتر بیماری و کنترل بهتر عفونت، پیش‌بینی آن به طور قابل توجهی بهبود یافته است.

سایتوکاین اینترفرون γ (IFN-γ)، نسخه‌برداری از ژن کدکننده PHOX-91 را افزایش می‌دهد و سایر اجزاء کمپلکس آنزیم PHOX را تحریک می‌نماید. بنابراین، سایتوکاین IFN-γ تولید سوپراکسید به وسیلهٔ نوتروفیل‌های CGD را تحریک می‌کند، به ویژه در مواردی که جزء کدکننده PHOX-91 سالم است ولی نسخه‌برداری از آن کاهش یافته است. اگر تولید سوپراکسید نوتروفیل به میزان تقریبی ۱۰٪ حد طبیعی برگردد، مقاومت در برابر عفونت تا حدود زیادی فزونی می‌یابد. در ایالات متحده درمان با IFN-γ در حال حاضر برای درمان CGD وابسته به X در برخی مراکز درمانی به کار می‌رود.

نقایص چسبندگی لکوسیت‌ها

نقایص چسبندگی لکوسیتی گروهی از اختلالات اتوزومی مغلوب هستند که از طریق نقص در مولکول‌های چسبان اندوتلیال و لکوسیتی به وجود می‌آیند. این بیماری‌ها با نقص لکوسیتی مخصوصاً نوتروفیل‌ها، در فراخوانی به مناطق عفونت مشخص می‌شوند که منجر به پریودونتیت (periodontitis) شدید و سایر عفونت‌های راجعه باکتریایی می‌شوند که در اوایل زندگی آغاز می‌شوند و با ناتوانی در تولید چرک مشخص می‌شوند. انواع مختلف نقایص چسبندگی لکوسیتی توسط موتاسیون‌های ژن‌های مختلف ایجاد می‌شوند.

- ***نقص چسبندگی لکوسیت نوع ۱ (Leukocyte adhesion deficiency type 1 [LAD-1])*** یک بیماری اتوزومی مغلوب نادر است که با عفونت‌های باکتریائی و قارچی راجعه و اختلال در التیام زخم مشخص می‌شود. افتادن بند ناف (که به طور طبیعی در پی التهاب و ارتشاح نوتروفیلی انجام می‌شود) با تأخیر رخ می‌دهد و لکوسیتوز نیز شایع است. در این بیماران، بیشتر اعمال وابسته به چسبندگی لکوسیت‌ها نقص دارند که شامل چسبیدن به اندوتلیوم، تجمع و کموتاکسی نوتروفیل‌ها، فاگوسیتوز و سایتوتوکسی سیتهٔ با واسطهٔ نوتروفیل‌ها، سلول‌های NK و لنفوسیت‌های T می‌باشند. اساس مولکولی این نقص، عدم یا کاهش بروز β_2 - اینتگرین‌ها (خانوادهٔ گلیکوپروتئین‌های هترودایمر CD18 و CD11) است که در نتیجهٔ موتاسیون‌های مختلف در ژن CD18 می‌باشد. β_2 اینتگرین‌ها شامل آنتی‌ژن وابسته به عملکرد لکوسیتی - ۱ (LFA-1 یا CD11aCD18)، Mac-1 (CD11bCD18) و (CD11cCD18) p150,95 می‌باشند. این پروتئین‌ها در چسبیدن لکوسیت‌ها به سایر سلول‌ها به ویژه سلولهای اندوتلیال و نیز اتصال لنفوسیتهای T به سلول‌های عرضه کننده آنتی‌ژن (APCs) شرکت می‌کنند (فصل ۳ را ببینید).
- ***نقص چسبندگی لکوسیت نوع ۲ (Leukocyte adhesion deficiency type 2 [LAD-2])*** بیماری نادر دیگری است مشابه LAD-1 که در کودکان به همراه عفونت‌های راجعه و لکوسیتوز می‌باشد اما آنها همچنین نقایص تکاملی شدید نشان می‌دهند. LAD2 از فقدان سیالیل - لوئیس X (sialyl Lewis X) ناشی می‌شود که لیگاند کربوئیدراتی تتراساکاریدی بر سطح نوتروفیل‌ها و سایر لکوسیت‌ها است و برای اتصال آنها به سلکتین - E و سلکتین - P بر سطح اندوتلیوم فعال‌شده با سایتوکاین مورد نیاز می‌باشد (به فصل ۳ نگاه کنید) این نقص در اثر موتاسیون در ژن انتقال دهنده گوانوزین دی‌فسفات (GDP) فوکوز به وجود می‌آید که مسئول انتقال فوکوز به سیستم گلژی است و سبب نقص در سنتز سیالیل لوئیس X می‌شود. فقدان سیالیل لوئیس X منجر به اختلال در اتصال لکوسیت‌ها به اندوتلیوم، عدم غلتیدن لکوسیتی rolling و بنابراین نقص در فراخوانی لکوسیت‌ها به محل‌های عفونت، می‌شود. این

اختلال درفوکوزیلاسیون که در LAD-2 دیده می‌شود، در فنوتیپ گروه خونی بمبئی (Bombay) نیز شرکت می‌کند. که به علت نبود گلیکان فوکوزیلهٔ H که قسمت مرکزی آنتی‌ژن‌های گروه‌های خونی A، B و O را تشکیل می‌دهد رخ می‌دهد. از آنجا که LAD-2 چندین علامت بالینی غیرایمونولوژیک مرتبط با نقص در متابولیسم فوکوز دارد، این بیماری را نقص مادرزادی گلیکوزیلاسیون (CDG) نیز می‌نامند.

- **نقص چسبندگی لکوسیتی نوع ۳ (*LAD-3*)** بیماران مانند LAD-1، علائم بالینی نظیر عفونت‌های مکرر باکتریایی و تأخیر در افتادن بند ناف را نشان می‌دهند اما همچنین نقایص خونریزی دهندهٔ تهدید کنندهٔ حیات که نیاز به انتقال خون را ایجاب می‌کند به دنبال نقص در تجمع پلاکت‌ها، هر چند که شمارش پلاکت‌های خون نرمال باشد، رخ می‌دهد. این نقص به دلیل ضعف مسیر سیگنال‌دهی درون به بیرون رخ می‌دهد که فعال‌سازی اینتگرین القاء شده به وسیله کموکاین راکه جهت اتصال محکم لکوسیت‌ها به اندوتلیوم و تجمع پلاکتی لازم است، میانجی‌گری می‌کند (فصل ۳ را ببینید). در یک زیر رده از بیماران موتاسیون در ژن کدکننده KINDLIN3، یک پروتئین که به دم سیتوپلاسمی برخی از اینتگرین‌ها متصل می‌شود و در سیگنال‌رسانی دخالت دارد، بیماری می‌باشد.

نقص در سلول‌های NK و فاگوسیت‌ها

بیماران نادری به علت موتاسیون‌های اتوزومی غالب در ژن کدکننده فاکتور نسخه‌برداری GATA-2 فاقد سلول‌های NK هستند. فقدان فعالیت GATA-2 سبب کاهش جمعیت‌های پیش‌ساز در مغز استخوان و در نتیجه نقص سلول‌های NK و همچنین کاهش منوسیت‌ها، سلول‌های دندریتیک و سلول‌های B می‌شود. همچنین موتاسیون‌های اتوزومی مغلوب در MCM4 (minichromosome maintencance complex component 4) که یک DNA هلیکاز است، سبب فقدان سلول‌های NK همراه با نارسایی آدرنال و تأخیر رشد می‌شود. موتاسیون‌های اتوزومی مغلوب مؤثر بر CD16 (FcγRIIIA) که یک پذیرنده Fc است و ADCC را میانجیگری می‌کند، منجر به از دست رفتن عملکرد سلول NK می‌شود که اختلالاتی فراتر از فقدان فعالیت ADCC را دربر می‌گیرد. این که چرا CD16 به میزان وسیعی برای عملکرد سلول NK لازم است، مشخص نیست. بیماران عفونت‌های شدیدی با ویروس‌ها به ویژه خانواده‌های هرپس ویروس و پاپیلوماویروس را نشان می‌دهند.

سندرم چدیاک - هیگاشی (Chédiak-Higashi syndrome) یک بیماری اتوزومی مغلوب نادر است که با عفونت‌های راجعه به وسیلهٔ باکتری‌های چرکزا، آلبینیسم نسبی چشمی - جلدی (partial oculocutaneous albinism) و ارتشاح لنفوسیت‌های غیرسرطانی به اندام‌های مختلف مشخص می‌شود. نوتروفیل‌ها، مونوسیت‌ها و لنفوسیت‌های این بیماران دارای لیزوزوم‌های غول پیکر هستند. این بیماری در اثر موتاسیون‌هایی در ژن کدکننده پروتئین LYST، به وجود می‌آید که جابجایی داخل سلولی لیزوزوم‌ها را تنظیم می‌کند. این موتاسیون‌ها سبب نقص در ادغام فاگوزوم -لیزوزوم در نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها (کاهش مقاومت در برابر عفونت)، نقص در ایجاد ملانوزوم در ملانوسیت‌ها (ایجاد آلبینیسم)، اختلالات لیزوزومی در سلول‌های سیستم عصبی (نقایص عصبی) و همچنین، پلاکت‌ها (اختلالات خونریزی‌دهنده) می‌شوند. لیزوزوم‌های غول پیکر موجود در نوتروفیل‌ها، در طول بلوغ این سلول‌ها از پیش‌سازهای میلوئیدی، به وجود می‌آیند. بعضی از این پیش‌سازهای نوتروفیلی، به صورت نابالغ می‌میرند که سبب لکوپنی متوسط می‌شود. در نوتروفیل‌های زنده مانده، ممکن است میزان آنزیم‌های لیزوزومی که وظیفهٔ نابود کردن میکروب‌ها را در حالت طبیعی دارند، کاهش یابد. این سلول‌ها از نظر کموتاکسی و فاگوسیتوز نیز دچار نقص هستند که باعث اختلال هرچه بیشتر در فعالیت میکروب‌کشی آنها می‌گردد. عملکرد سلول‌های NK در این بیماران، دچار نقص است که احتمالاً به علت اختلال در گرانول‌های سیتوپلاسمی است که پروتئین‌های واسطه سایتوتوکسیته را ذخیره می‌کنند. شدت نقص عملکردی لنفوسیت‌های T سیتوتوکسیک (CTL)، در بین بیماران متغیر است. یک نژاد موش به نام موش بژ (beige mouse) یک موتاسیون در ژن هومولوگ موشی LYST را با خود حمل می‌کند و این موتاسیون با اختلال عملکرد سلول‌های NK و لیزوزوم‌های غول پیکر در لکوسیت‌ها همراه می‌باشد.

نقایص ارثی در مسیرهای پذیرنده شبه تول (Toll-like Receptor)، انتقال سیگنال NF-κB و اینترفرون نوع ۱

نقایص ارثی در پاسخ‌های وابسته به TLR، نادر هستند و سبب فنوتیپ‌های بالینی نسبتاً محدودی می‌شوند. موتاسیون در TLR3 ابتلا به انسفالیت‌های ناشی از هرپس سیمپلکس را به دنبال دارد. تقریباً همهٔ ویروس‌ها نظیر ویروس‌های DNA مثل هرپس ویروس‌ها، نسخه‌های RNA دورشته‌ای (dsRNA) تولید می‌کنند که توسط TLR3 شناسایی می‌شوند (فصل ۴ را ببینید). مسیر اصلی سیگنال‌رسانی پایین‌دست اغلب TLR ها و نیز پذیرندهٔ IL-1 (IL-1R)، آداپتور MyD88 و کینازهای IRAK-4 و IRAK-1 را درگیر می‌کند (فصل ۴ را ببینید)، و این مسیر منجر به القای سایتوکاین‌های پیش‌التهابی وابسته به NF-κB می‌شود. افراد دارای موتاسیون در MyD88 و IRAK4 در اوایل زندگی عفونت‌ای شدید با باکتری‌های مهاجم به ویژه پنومونی پنوموکوکی را تجربه می‌کنند. عفونت‌ها در مراحل بعدی زندگی شدت کمتری خواهند داشت. مسیر انتقال سیگنال TLR3، پروتئین آداپتور TRIF را به جای MyD88 و TBK1، که یک سرین ترئونین کیناز است و در پایین دست TRIF عمل می‌کند، به کار می‌برد تا IRF3 و NF-κB را به شکل غیرمعمولی فعال کند. موتاسیون‌های اتوزومی مغلوب در TRIF و اتوزومی غالب مؤثر بر لیگاز TRAF3 E3 همچنین سبب مستعد شدن به انسفالیت‌های ناشی از هرپس سیمپلکس می‌شود. موتاسیون‌های اتوزومی غالب ژن کد کننده TBK1 فنوتیپ مشابهی ایجاد می‌کنند. TLR های ۳، ۷، ۸ و ۹ اسیدهای نوکلئیک را شناسایی می‌کنند، در اندوزوم‌ها قرار گرفته‌اند و برای عملکرد خود به یک پروتئین به نام UNC93B (uncoordinated 93B) نیاز دارند. UNC93B یک پروتئین غشایی رتیکولوم اندوپلاسمیک است که با TLR های اندوزومال زمانی که در رتیکولوم اندوپلاسمیک ساخته می‌شوند، وارد واکنش می‌شود و به آنها کمک می‌کند که این TLR ها را به اندوزوم‌ها تحویل دهد. پروتئین UNC93B، همچنین برای سیگنال‌رسانی توسط TLR های اختصاصی اسید نوکلئیک ضروری است. موتاسیون‌های هتروزیگوت TLR3 و همچنین موتاسیون‌های هموزیگوت UNC93B سبب کاهش تولید اینترفرون نوع ۱ و همچنین افزایش استعداد ابتلا به انسفالیت‌های ناشی از هرپس سیمپلکس می‌شود.

سیگنال‌رسانی پایین‌دست TLR های اندوزومی منجر به ساخت و ترشح اینترفرون‌های نوع ۱ می‌شود که به پذیرنده‌های اینترفرون نوع ۱ متصل می‌شوند و فاکتور نسخه‌برداری STAT1 (signal trancducer and activator of transcription 1) را فعال می‌کنند. در بعضی بیماران، موتاسیون‌های STAT1 که منجر به از دست رفتن عملکرد آن می‌شوند، با عفونت‌های ویروسی شدید به ویژه انسفالیت ناشی از هرپس سیمپلکس مرتبط هستند. این یافته که موتاسیون در خود TLR3 یا در ژن‌هایی که روی استقرار و سیگنال‌رسانی TLR3 اثر می‌گذارد همگی باعث افزایش استعداد ابتلا به انسفالیت هرپس سیمپلکس می‌شود و نشان می‌دهد که تولید اینترفرون تیپ ۱ پایین‌دست در فعال شدن TLR3 و دفاع علیه این عفونت در دستگاه عصبی مرکزی (CNS) تعیین کننده است. جالب است که بیماران دچار فرم حاد COVID-19 (و نه فرم خفیف‌تر بیماری) به طور متداول دارای موتاسیون‌هایی در TLR3 و ژن‌های پایین‌دست مرتبط با تولید اینترفرون تیپ I می‌باشند.

برخی از نقایص ایمنی در اثر اختلالاتی ایجاد می‌شوند که به صورت اختصاصی فعال شدن NF-κB را تحت تأثیر قرار می‌دهند. موتاسیون‌های نقطه‌ای در مهارکنندهٔ κB kinase γ یا (IKKγ) که به عنوان تنظیم کننده ضروری فاکتور هسته‌ای κB یا nuclear factor κB (NEMO) essential modulator نیز شناخته می‌شود و یک جزء از کمپلکس IκB kinase را کد می‌کند که برای فعال شدن NF-κB مورد نیاز است، در ایجاد وضعیت وابسته به X مغلوب به نام دیسپلازی اکتودرمال انهیدروتیک همراه با نقص ایمنی (anhidrotic ectodermal dysplasia with immunodeficiency) یا EDA-ID مشارکت می‌کند. در این بیماری تمایز ساختارهای مشتق از اکتودرم، غیرطبیعی است و عملکرد ایمنی در تعدادی از مسیرها مختل است. پاسخ به سیگنال‌های TLR و همچنین سیگنال‌های CD40 محدود شده است. این بیماران از عفونت با باکتری‌های چرکزای کپسول‌دار به همان میزان پاتوژن‌های باکتریایی داخل سلولی شامل مایکوباکتریوم‌ها، ویروس‌ها و قارچ‌هایی نظیر

پنوموسیستیس جیروسی (Pneumocystis jirovesi) (بحث بعدی در قسمت سندرم‌های هایپر IgM را ببینید)، رنج می‌برند.

نقایص مسیر IL-12/IFN-γ

IL-12 توسط سلول‌های دندریتیک و ماکروفاژها ترشح می‌شود و سیگنال‌رسانی IL-12R، ساخت IFN-γ توسط سلول‌های T یاریگر، سلول‌های T سیتوتوکسیک و سلول‌های NK را تحریک می‌کند (فصل ۴ و ۱۰ را ببینید). موتاسیون در ژن‌های کدکننده IL-12P40، زنجیره IL-12Rβ1 و هر دو زنجیره پذیرنده IFN-γ، همچنین برخی موتاسیون‌های STAT1 و IKKγ/NEMO منجر به افزایش استعداد ابتلا به گونه‌های **مایکوباکتریوم** محیطی (که اغلب مایکوباکتریای غیرمعمول (atypical) نامیده می‌شوند)، همانند **مایکوباکتریوم آویوم** (avium)، **مایکوباکتریوم کانزاسی** (kansasii) و **مایکوباکتریوم فورتویتوم** (fortuitum) می‌شود. اصطلاح استعداد مندلی به بیماری مایکوباکتریال MSDS یا Mendeling Susceptibility to Mycobacterial Disease برای این بیماری‌ها به کار برده می‌شود که در این بیماری‌ها افراد مستعد ابتلا به بیماری شدیدی می‌شوند که توسط مایکوباکتریوم‌های با حدت کمتر که در افراد سالم نمی‌تواند بیماری ایجاد کند و نیز باکتری‌های مختلف نظیر سالمونلا و قارچ‌ها و گونه‌های ویروسی و سایر پاتوژن‌های داخل سلولی، به وجود می‌آید.

نقایص تکامل طحال

تکامل طحال ممکن است به علت شرایط اتوزومی غالب (و گاهی اسپورادیک)، که تحت عنوان فقدان مادرزادی طحال (Isolated Congenital Asplenia) نامیده می‌شود، دچار اختلال گردد. در این بیماران موتاسیون‌های هتروزیگوت missense در NBX2.5 که یک فاکتور نسخه‌برداری را کد می‌کند یافت شده است. فقدان طحال ممکن است در اثر موتاسیون در ژن‌هایی ایجاد شود که قرارگرفتن اندام‌ها در سمت راست یا چپ بدن را تحت تأثیر قرار می‌دهد. بیماران مبتلا به فقدان مادرزادی طحال متناوباً دچار عفونت‌های شدید با باکتری‌های کپسول‌دار به ویژه **استرپتوکوک نومونیا** می‌شوند.

نقایص ایمنی مختلط شدید (Severe Combined Immunodeficiencies)

نقایص ایمنی که هم ایمنی هومورال و هم ایمنی با واسطه سلولی را تحت تأثیر قرار می‌دهند، به عنوان نقایص ایمنی مختلط شدید (SCID) نامیده می‌شوند (جدول ۳-۲۱). SCID معمولاً در نتیجه اختلال در تکامل لنفوسیت T که منجر به نقص در ایمنی سلولی با یا بدون نقص در بلوغ سلول B می‌گردد، ایجاد می‌شود. زمانی که مانعی در تکامل سلول‌های B وجود ندارد، نقص در ایمنی هومورال به علت عدم یاری سلول‌های T به وجود می‌آید.

بیماران مبتلا به SCID از عفونت‌های شدید تهدید کننده حیات شامل پنومونی منتزیت و باکتریمی رنج می‌برند. در میان خطرناک‌ترین ارگانیسم‌ها در زمینهٔ SCID، نوعی قارچ درون سلولی به نام پنوموسیستیس ژیرووسی (Pneumocystis jiroveci) وجود دارد که می‌تواند در بیماران SCID، پنومونی شدید ایجاد کند. بسیاری از ویروس‌ها در بیماران مبتلا به SCID، بیماری وخیم ایجاد می‌کنند. در کودکان سالم، عفونت آبله مرغان (واریسلا) به پوست و غشاهای مخاطی محدود می‌گردد و معمولاً این کودکان بعد از چند روز بهبود می‌یابند. اما در بیماران مبتلا به SCID، این عفونت گسترش می‌یابد و ریه‌ها، کبد و مغز را گرفتار می‌کند. سایتومگالوویروس (CMV) که در اکثریت افراد به صورت یک عفونت مخفی وجود دارد، در بیماران مبتلا به SCID ممکن است به راحتی از مادران مبتلا به SCID به نوزادان سرایت کرده و باعث بروز پنومونی کشنده در آنها گردد. عفونت‌های گوارشی در کودکان مبتلا به SCID شایع هستند، عموماً توسط روتاویروس‌ها، CMV، گونه‌های کریپتوسپوریدیوم و ژیاردیا لامبلیا به‌وجود می‌آیند و منجر به سوءجذب و اسهال مداوم می‌شوند.

همچنین در کودکان مبتلا به SCID ممکن است عفونت‌های ناشی از واکسن‌های زنده ضعیف شده گسترش یابد. این واکسن‌ها در کودکان با ایمنی طبیعی آسیب‌رسان نیستند. واکسن‌های آبله مرغان، سرخک، اوریون، سرخجه و روتاویروس واکسن‌های ویروسی زنده هستند و کودکان مبتلا به SCID ممکن است به وسیله این واکسن‌ها به عفونت‌های جدی ناشی از آنها مبتلا شوند.

در برخی بیماران مبتلا به SCID نوعی راش پوستی

جدول ۳-۲۱. نقایص ایمنی مختلط شدید

بیماری	نقایص عملکردی	مکانیسم نقص
نقص در تکامل تیموس		
نقص در نقطه کنترل Pre-TCR	سلول‌های T کاهش یافته، سلول‌های B نرمال یا کاهش یافته، Ig سرمی کاهش یافته	موتاسیون در *CD45*، *CD3D*، *CD3E*، *ORAI1* (جزء شبکه CRAC)، STIM1
سندرم دی‌جورج	سلول‌های T کاهش یافته، سلول‌های B نرمال، Ig سرمی نرمال یا کاهش یافته	حذف 22q11، موتاسیون‌های فاکتور نسخه‌برداری T box-1 (TBX1)
نقص FoxN1	آپلازی تیموسی با نقص تکامل سلول T	موتاسیون مغلوب در FOXN1
نقص زنجیره $TCR\alpha$	فقدان سلول $\alpha\beta$ T سلول $\gamma\delta$ T نرمال، عفونت‌های مکرر و خودایمنی	حذف اتوزوم مغلوب در ناحیه C زنجیرهٔ $TCR\alpha$
نقص خروج سلول‌های T از تیموس و نقص سیگنال‌رسانی در سلول T	کاهش شدید تمامی سلول‌های T محیطی	موتاسیون‌هایی در RHOH و MST1
از دست رفتن گزینشی سلول‌های $CD4^+$ T و نقص سیگنال‌رسانی سلول T	کاهش سلول‌های $CD4^+$ T	موتاسیون‌هایی در LCK و UNC119
سندرم لنفوسیت برهنه	نقص در بروز MHC کلاس II و نقص در سلول‌های $CD4^+$ T. نقص در پاسخ‌های ایمنی سلولی و پاسخ‌های ایمنی هومورال وابسته به T	نقص در فاکتورهای نسخه‌برداری تنظیم کننده بروز ژن MHC کلاس II از جمله CIITA، RFXANK، RFX5 و RFXAP
نقص MHC کلاس I	کاهش سطح MHC کلاس I، کاهش لنفوسیت‌های $CD8^+$ T	موتاسیون در TAP1، TAP2 و TAPASIN
دیس‌ژنزی رتیکولار	سلول‌های T، B و میلوئیدی کاهش یافته	موتاسیون در AK2
نقایص در مسیرهای اضطراری نوکلئوتیدی		
نقص ADA	کاهش پیشرونده سلول‌های T، B و NK، کاهش Ig سرمی	موتاسیون‌هایی در ژن ADA، منجر به تجمع متابولیت‌های سمی در لنفوسیت‌ها می‌شود
نقص PNP	کاهش پیشرونده سلول‌های T، B و NK، کاهش Ig سرمی	موتاسیون‌هایی در ژن PNP، منجر به تجمع متابولیت‌های سمی در لنفوسیت‌ها می‌شود
نقایص در انتقال سیگنال سایتوکاینی		
SCID وابسته به X	کاهش شدید سلولهای T؛ افزایش یا طبیعی‌بودن سلولهای B، کاهش Ig سرمی	موتاسیون‌هایی در ژن زنجیرهٔ γ مشترک پذیرندهٔ سایتوکاینی، اختلال در تکامل سلول T به علت فقدان سیگنالهای مشتق از IL-7
فرم‌های اتوزوم مغلوب	کاهش شدید سلول‌های T، افزایش یا طبیعی‌بودن سلول‌های B، کاهش Ig سرمی	موتاسیون‌هایی در IL7RA، JAK3
نقایص در نوترکیبی V(D)J		
نقص RAG1 یا RAG2*	سلول‌های T و B کاهش یافته؛ Ig سرمی کاهش یافته؛ فقدان یا نقص سلول‌های T و B	نقص مرحله شکستگی (cleavage) در نوترکیبی V(D)J، موتاسیون در RAG1 یا RAG2
نقص ترمیم شکستگی DNA دورشته‌ای	سلول‌های T و B کاهش یافته، Ig سرمی کاهش یافته، فقدان یا نقص سلول‌های T و B	اختلال در جداشدن نواحی سنجاق سری حین نوترکیبی V(D)J، موتاسیون در ARTEMIS، DNA-PKcs، CERNUNNOS، LIG4، NBS1، MRE11، ATM

* موتاسیون‌های هیپومورفیک در ژن‌های RAG و ARTEMIS می‌توانند در ایجاد سندرم Omenn شرکت کنند.

ADA, adenosine deaminase; AK2, adenylate kinase 2; ATM, ataxia-telangiectasi mutated; CRAC, calcium release activated channel; DNA-dependent protein kinase catalytic subunit; ILG-4, DNA ligase 4; MRE11, meiotic recombination homologue 11; NBS1, Nijmegen breakpoint syndrome 1; PNP, purine nucleoside phosphorylase

مزمن ایجاد می‌گردد که معمولاً با عفونت اشتباه می‌شود. این راش در حقیقت بر اثر واکنش پیوند علیه میزبان به وجود می‌آید که در آن سلول‌های T مادری وارد بدن جنین می‌شوند ولی پس زده نمی‌شوند (زیرا جنین فاقد سیستم ایمنی کاراست) و علیه آنتی‌ژن‌های آلوژنیک پدری در بافت‌های نوزاد واکنش می‌دهند.

موتاسیون در ژن‌های درگیر در مراحل مختلف تکامل لنفوسیتی ممکن است سبب SCID شوند (شکل ۱-۲۱). فرایند بلوغ لنفوسیت‌های T و B از سلول‌های بنیادی خونساز تا لنفوسیت‌های متعهد عملکردی بالغ شامل تکثیر پیش تازهای لنفوسیتی، بازآرایی ژن‌های پذیرندهٔ آنتی‌ژنی و انتخاب سلول‌های با خصوصیات مفید می‌باشد (فصل ۸ را ببینید). نقایص در بسیاری از این مراحل در اشکال مختلف SCID توصیف شده‌اند شامل نقص در تکامل تیموس، متابولیسم پورین و سیگنال‌رسانی سایتوکاین‌ها. حدود ۵۰٪ از SCID ها اتوزومی مغلوب هستند، بقیه X-linked می‌باشند.

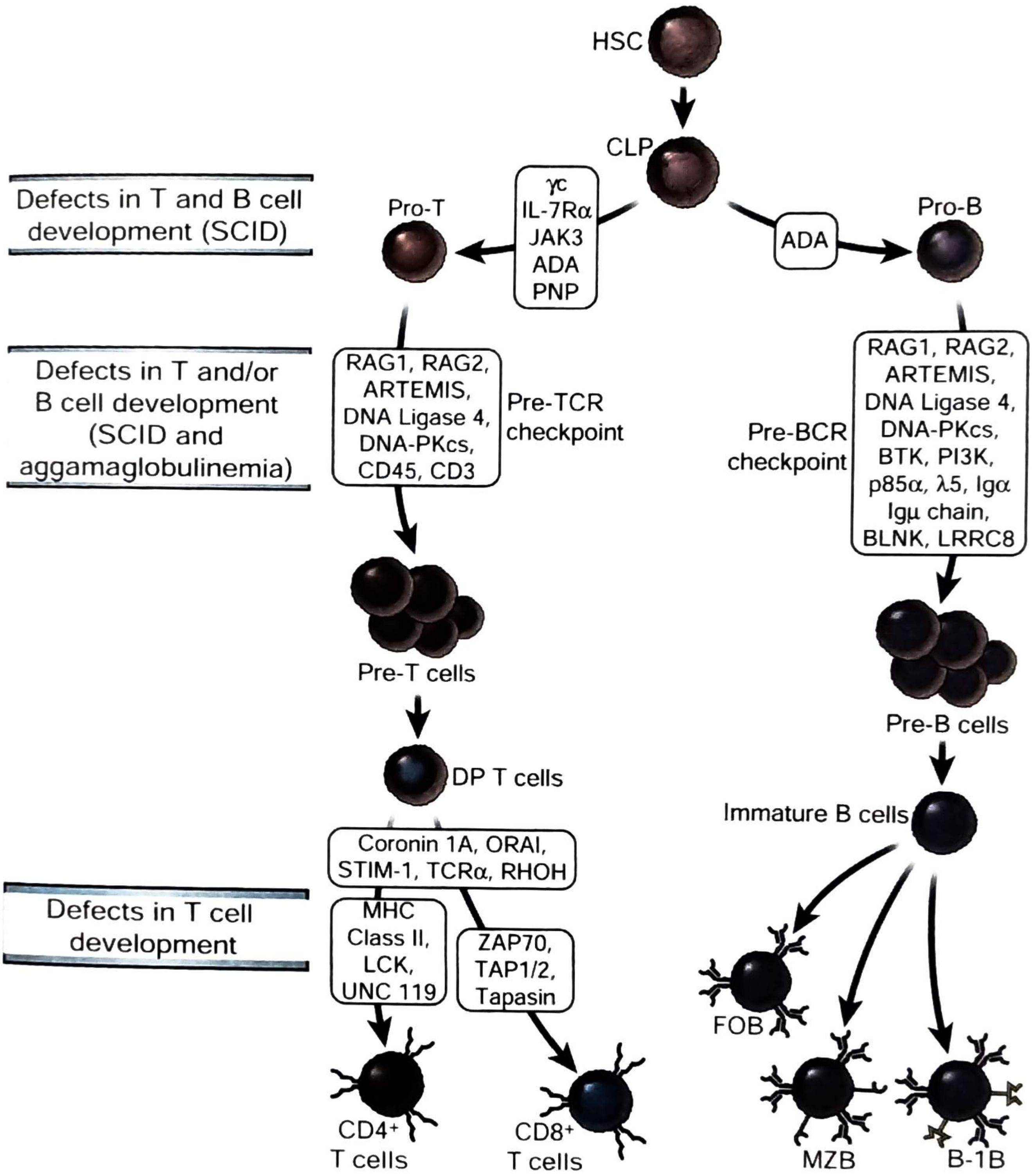
SCID وابسته به X

SCID وابسته به X به علت وقوع موتاسیون در ژن کدکنندهٔ زنجیرهٔ γ مشترک (γc) به وجود می‌آید که در پذیرنده‌های سایتوکاینی نظیر IL-2، IL-4، IL-7، IL-9 و IL-15 مشترک است (به فصل ۷ نگاه کنید). SCID وابسته به X با اختلال در بلوغ سلول‌های T و NK همراه با کاهش شدید تعداد سلول‌های T بالغ و سلولهای NK مشخص می‌شود، در حالی که تعداد سلول‌های B معمولاً طبیعی یا افزایش یافته می‌باشد. این بیماری به علت ناتوانی سایتوکاین لنفوسیت‌ساز IL-7 در تحریک رشد تیموسیت‌های نابالغ می‌باشد زیرا این سایتوکاین از همان زنجیرهٔ γc برای انتقال سیگنال استفاده می‌کند. نقص ایمنی هومورال در این بیماری به فقدان یاری سلول‌های T در تولید آنتی‌بادی نسبت داده می‌شود. علاوه بر این، پذیرندهٔ IL-15 که برای تکامل سلولهای NK مورد نیاز است، نیز از زنجیرهٔ γc برای انتقال سیگنال استفاده می‌کند و فقدان عملکرد IL-15 مسئول کاهش سلولهای NK می‌باشد.

زنان هتروزیگوت معمولاً از نظر فنوتایپ جزء ناقلین طبیعی محسوب می‌شوند ولی مردانی که کروموزوم X غیرطبیعی را به ارث می‌برند، بیماری را بروز می‌دهند. چون سلول‌های در حال تکامل جنس مؤنث به طور تصادفی یکی ازکروموزوم‌های X خود را غیرفعال می‌کنند، در نتیجه در یک زن ناقل، آلل طبیعی کدکنندهٔ پروتئین γc کارا در نیمی از پیش‌سازهای لنفوسیتی بارز نخواهد شد. این سلول‌ها نمی‌توانند تکامل پیدا کنند و در نتیجه تمام لنفوسیت‌های بالغ در یک زن ناقل، کروموزوم X یکسانی (حامل آلل موتاسیون یافته) را غیرفعال کرده‌اند. برعکس، نیمی از سلول‌های غیرلنفاوی یکی از کروموزوم‌های X خود و نیمی، کروموزوم X دیگر را غیرفعال می‌کنند. بنابراین با مقایسهٔ غیر فعال‌شدن کروموزوم X در سلول‌های لنفاوی و غیر لنفاوی گاهی می‌توان ناقلین آلل موتاسیون یافته را شناسائی کرد. همانطوری که در قسمت بعدی شرح داده خواهد شد، استفاده غیر تصادفی از کروموزوم‌های X در لنفوسیت‌های بالغ، مشخصه زنان ناقل سایر موتاسیون‌های ژنی وابسته به X که تکامل لنفوسیت‌ها را تحت تأثیر قرار می‌دهند، نیز می‌باشد که بعداً بحث خواهد شد.

نقص ADA و سایر اشکال SCID در اثر نقایص در متابولیسم نوکلئوتیدها

شایعترین علت SCID اتوزومی مغلوب، نقص یک آنزیم به نام آدنوزین دآمیناز (ADA) است که به علت موتاسیون‌هایی در ژن ADA به وجود می‌آید. ADA در مسیر اضطراری (salvage) سنتز پورین وارد عمل می‌شود و دآمینه‌شدن غیرقابل برگشت آدنوزین و ۲َ - داکسی آدنوزین را به ترتیب به اینوزین و ۲َ - داکسی اینوزین کاتالیز می‌کند. نقص آنزیم منجر به تجمع داکسی آدنوزین و پیش‌سازهای آن یعنی S - آدنوزیل هوموسیستئین و داکسی - آدنوزین تری‌فسفات (dATP) می‌گردد. اثرات سمی متعددی نظیر مهار ساخت DNA به این محصولات فرعی نسبت داده می‌شوند. اگرچه ADA در بسیاری از انواع سلول‌ها وجود دارد، ولی لنفوسیت‌های در حال تکامل در مقایسه با سایر انواع سلول‌ها کارائی چندانی در تجزیهٔ dATP به ۲َ - داکسی آدنوزین ندارند و در نتیجه بلوغ لنفوسیت‌ها به نقص ADA بسیار حساس می‌باشد. سایر خصوصیات بیماری می‌توانند شامل کَری، اختلالات مفاصل غضروفی دنده‌ای (کوستوکوندرال)، آسیب کبدی و اختلالات رفتاری باشند.



شکل ۱-۲۱. نقایص ایمنی حاصل از نقص در بلوغ سلول‌های B و T. نقایص ایمنی اولیه که بر اثر نقایص ژنتیکی در بلوغ لنفوسیت‌ها حاصل می‌شوند، نشان داده شده‌اند. ژن‌های کد کنندهٔ پروتئین‌های نشان داده شده در بیماران نقص ایمنی دچار جهش می‌باشند. این نقایص ممکن است تنها تکامل سلول‌های T یا B یا هر دو را تحت تأثیر قرار دهند.

These defectsmay affect T cell maturation alone, B cell mutation alone. ADA, Adenosine deaminase, B-1B, B-1 B cells; BCR, B cell receptor, CLP, common lymphoid progenitor; DP, double-positive, FOB, follicular B cells, HSC, hematopoietic stem cell, IL, interleukin, MHC, major histocompatibility complex; MZB: marginal zone B cells; PNP, purine nucleoside phosphorylase; SCID, severe combined immunodeficiency.

نقص ADA باعث کاهش تعداد سلول‌های B و T می‌شود؛ شمارش لنفوسیتی در هنگام تولد طبیعی است ولی به طور خطرناکی در نخستین سال زندگی کاهش می‌یابد. در تعداد اندکی از بیماران، تعداد سلول‌های T تقریباً طبیعی است ولی این سلول‌ها در پاسخ به تحریکات آنتی‌ژنی تکثیر نمی‌یابند.

نوع اتوزومی مغلوب نادرتری از SCID به علت نقص آنزیمی به نام پورین نوکلئوزید فسفوریلاز (PNP) به وجود می‌آید که در کاتابولیسم پورین شرکت می‌نماید. PNP تبدیل اینوزین به هایپوگزانتین وگوانوزین به گوانین را کاتالیز می‌کند و نقص آن منجر به تجمع داکسی گوانوزین و داکسی گوانوزین تری‌فسفات می‌گردد که اثرات سمی بر روی لنفوسیت‌های نابالغ به ویژه سلول‌های T دارند. آنمی همولیتیک خودایمن و تخریب نورولوژیک پیشرونده نیز از خصوصیات بیماری هستند.

یک شکل مخصوصاً شدید SCID در یک بیماری به نام **دیس‌ژنزی رتیکولار** دیده می‌شود. این اختلال نادر با عدم حضور لنفوسیت‌های B و T و بیشتر سلول‌های رده میلوئید نظیر گرانولوسیت‌ها مشخص می‌شود و به علت یک نقص در تکامل پیش‌تازهای لنفوئید و میلوئید است. این بیماری اتوزومی مغلوب به علت یک موتاسیون در ژن *آدنیلات کیناز ۲* **(AK2)** ایجاد می‌شود. پروتئین AK2، سطح آدنوزین دی‌فسفات را تنظیم می‌کند و در غیاب AK2، افزایش آپوپتوز در پیش‌سازهای لنفوئیدی و میلوئیدی دیده می‌شود.

موتاسیون‌های اتوزومال مغلوب در اجزای انتقال سیگنال سایتوکاینی

تعدادی از بیماران مبتلا به یک بیماری که از نظر بالینی مشابه SCID وابسته به X هستند، الگوی توارث اتوزومی مغلوب را نشان می‌دهند. این بیماران موتاسیون‌هایی در زنجیره α پذیرنده IL-7 یا کیناز JAK3 دارند که این کیناز با زنجیرهٔ γc در ارتباط می‌باشد و برای انتقال سیگنال توسط این پذیرنده مورد نیاز است (به فصل ۷ نگاه کنید). بیماران با موتاسیون‌های ژن کدکننده زنجیرهٔ $IL\text{-}7R\alpha$، یک نقص در تکامل سلول T دارند اما تکامل سلول NK در آنها طبیعی است، زیرا سیگنال‌رسانی IL-15 تحت تأثیر قرار نمی‌گیرد و تعداد سلول‌های B نیز طبیعی می‌باشد.

نقص ایمنی مختلط شدید در اثر نقایصی در نوترکیبی *V(D)J* و سیگنال‌رسانی نقطه کنترل *pre-TCR*

فقدان نوترکیبی V(D)J منجر به نقص در بروز Pre-T cell receptor (pre-TCR) و Pre-B cell receptor (pre-BCR) و توقف در تکامل سلول T و B می‌شود. موتاسیون‌هایی در ژن‌های RAG1 یا RAG2 (که محصولات پروتئینی آنها مرحلهٔ شکستگی را در جریان نوترکیبی V(D)J میانجی‌گری می‌کنند) یا ژن ARTEMIS، که اندونوکلئازی را کد می‌کند که نواحی سنجاق سری انتهای کدکننده (coding-end hairpins) را حین نوترکیبی V(D)J جدا می‌کند، همگی منجر به نقص نوترکیبی V(D)J می‌شوند. این بیماری‌ها نادر هستند، اما درصد زیادی از اشکال اتوزومی مغلوب SCID را تشکیل می‌دهند. عملکرد این ژن‌ها در فصل ۸ بحث شده‌اند. در کودکان دارای این موتاسیون‌ها، لنفوسیت‌های T و B وجود ندارند و ایمنی به شدت تضعیف شده است. موتاسیون‌ها در ژن‌های کدکننده پروتئین‌های دخیل در ترمیم شکست دورشته‌ای/ اتصال انتهاهای غیرهمسان DNA نیز، به علت نقایص بازآرایی V(D)J، منجر به SCID می‌شوند. آنها شامل ژن‌های کدکننده زیرواحد کاتالیتیک پروتئین کیناز وابسته به DNA (DNA-PK) و DNA لیگاز ۴، می‌باشند. نقایص ژنتیکی در این فرآیند اتصال انتهایی نیز منجر به افزایش حساسیت سلولی به تابش اشعه می‌شود و می‌تواند منجر به سایر تظاهرات همانند میکروسفالی، بدشکلی‌های صورت و تکامل ناقص دندانی شود.

اگرچه بیشتر اشکال اتوزومی مغلوب SCID به موتاسیون‌هایی در ADA، RAG1، RAG2 و ARTEMIS مربوط هستند، اشکال دیگر این سندرم در اثر موتاسیون‌هایی در ژن‌های کدکننده CD45 فسفاتاز (که تنظیم‌کننده مثبت کینازهای خانواده SRC همانند FYN، LCK و LYN می‌باشند) و موتاسیون‌هایی در زنجیره‌های δ یا ε از CD3 یا در زنجیرهٔ ζ مرتبط با CD3 ایجاد می‌شوند. این موتاسیون‌ها باعث اختلال در سیگنال‌رسانی pre-TCR می‌شود که منجر به توقف در تکامل سلول T $\alpha\beta$ می‌شوند.

یک نقص اختصاصی در تکامل سلول‌های $\alpha\beta$T که تظاهر بالینی آن به فرم عفونت‌های راجعه ویروسی می‌باشد،

در اثر موتاسیون‌های هموزیگوت ژن کد کننده ناحیه ثابت زنجیره α پذیرنده سلول T ‏($TCR\alpha$) ایجاد می‌شود. افرادی که تحت تأثیر این موتاسیون قرار می‌گیرند، افزایش استعداد ابتلا به عفونت‌هایی مانند واریسلا زوستر مزمن و عفونت‌های EBV، همچنین خودایمنی و آتوپی را نشان می‌دهند. علائم کلینیکی شامل ائوزینوفیلی، ویتیلیگو، اکزما، آلوپسی areata، آنمی همولیتیک اتوایمن می‌باشد. عدم تنظیم (dysregulation) ایمنی، ممکن است بازتابی از فقدان سلول‌های T تنظیمی باشد. تنها سلول‌های T که در نوزادان مبتلا به این بیماری وجود دارند، سلول‌های $\gamma\delta T$ هستند.

موتاسیون‌های اتوزومی مغلوب در LCK که یک تیروزین کیناز مورد نیاز در سیگنال‌رسانی Pre-TCR و TCR را کد می‌کند، در SCID همراه با نقص سلول T، فقدان سلول‌های T تنظیمی، عفونت‌های مکرر و ویژگی‌های عدم تنظیم ایمنی (immune dysregulation) مشارکت نیز می‌کند.

موتاسیون‌های هایپومورفیک (که تنها به طور نسبی عملکرد را کاهش می‌دهند) در ژن‌های RAG یا در ARTEMIS، علت ایجاد یک بیماری به نام **سندرم اومن** (Omenn's syndrome) هستند که با تولید کاهش یافته سلول‌های B و T، نقص ایمنی و تظاهرات اتوایمنی و آلرژی مشخص می‌گردند. سندرم اومن از نظر فنوتیپی با SCID بسیار متفاوت است از آن جهت که موتاسیون‌ها در ژن‌های مشابه بسیار شدیدتر هستند. زیرا در این سندرم نقص ایمنی با فعال‌شدن بیش از حد ایمنی و خودایمنی همراه است. گرچه مکانیسم دخیل در ایجاد پاسخ بیش از حد سیستم ایمنی در این بیماری نامشخص است، این موضوع ممکن است در نتیجه پایین بودن غیرطبیعی نسبت سلول‌های T تنظیمی به سلول‌های T مجری یا در مواردی در اثر کاهش بازآرایی V(D)J و نقص در ویرایش پذیرنده در سلول‌های B نابالغ ایجاد شود. SCID به دلیل از دست رفتن کامل عملکرد RAG و سندرم اومن به دلیل از دست رفتن تنها بخشی از عملکرد آن رخ می‌دهد، این موضوع نشان می‌دهد که چگونه شدت نقص در یک ژن مشترک می‌تواند تا حد زیادی بر فنوتیپ اثر بگذارد.

سندرم دی‌جرج (*DiGeorge syndrome*) و سایر اشکال SCID به علت نقص در تکامل اپی‌تلیوم تیموسی

نقص کامل یا نسبی تکامل اولیه تیموسی می‌تواند موجب اختلال در بلوغ سلول T گردد. شایع‌ترین نقص در تکامل تیموسی مرتبط با SCID، در کودکان مبتلا به **سندرم دی‌جرج** دیده می‌شود. این نقص انتخابی سلول T به علت نقص در تکامل تیموس و غدد پاراتیروئید، همچنین سایر ساختارهایی که از کیسه سوم و چهارم حلقی در طی زندگی جنینی تکامل می‌یابند، ایجاد می‌شود. بیماری به واسطهٔ نقص ایمنی که به دلیل هیپوپلازی یا عدم حضور (agenesis) تیموس که منجر به نقص در بلوغ سلول T و نقص ایمنی سلولی می‌گردد، عدم حضور غدد پاراتیروئید که موجب هومئوستاز غیرطبیعی کلسیم و انقباض عضلانی (تتانی) می‌گردد، تکامل غیرطبیعی عروق بزرگ و بدشکلی‌های صورت، مشخص می‌شود. بیماران مختلف درجات متغیری از این اختلالات را نشان می‌دهند. بیماری اکثراً به دلیل یک حذف در کروموزوم 22q11 ایجاد می‌شود. یک رده موشی که نقص مشابهی در تکامل تیموسی دارد، دارای یک موتاسیون در ژن کدکننده یک فاکتور نسخه‌برداری به نام T-box1 (TBX1) است که در ناحیه حذف شده در سندرم دی‌جرج قرار دارد. این احتمال وجود دارد که نقص ایمنی همراه با سندرم دی‌جرج تا حدودی می‌تواند با حذف ژن TBX1 توجیه شود.

در این سندرم، لنفوسیت‌های T خون محیطی وجود ندارند یا تعداد آنها به صورت قابل توجهی کاهش یافته است و این سلول‌ها به فعال‌کننده‌های پلی‌کلونال سلول T یا واکنش‌های مختلط لکوسیتی پاسخ نمی‌دهند. سطوح آنتی‌بادی معمولاً طبیعی هستند اما ممکن است در بیماران مبتلا به نوع شدید، کاهش یابند. همانند سایر نقایص شدید سلول T، بیماران مستعد ابتلا به عفونت‌های مایکوباکتریال، ویروسی و قارچی هستند. نقص ایمنی همراه با سندرم دی‌جرج می‌تواند با پیوند جنینی تیموس یا پیوند مغز استخوان تصحیح شود. با این وجود، معمولاً این درمان لازم نیست، زیرا عملکرد سلول T با افزایش سن در گروه بزرگی از بیماران مبتلا به این سندرم بهبود می‌یابد و معمولاً تا سن ۵ سالگی طبیعی می‌شود. بهبود با افزایش سن احتمالاً به دلیل

حضور قسمتی از بافت تیموسی یا مناطق خارج تیموسی می‌باشد که هنوز ناشناخته مانده‌اند و عملکرد بلوغ سلول T را به عهده می‌گیرند. همچنین این احتمال وجود دارد که در این بیماران با افزایش سن، بافت تیموسی در مناطق اکتوپیک شکل گیرد (مناطق غیر از مکان طبیعی آن).

موتاسیون‌های اتوزومی مغلوب FoxN1 در گروه کوچکی از بیمارانی که با SCID، آلوپسی (از دست دادن مو) و دیستروفی ناخن تظاهر می‌یابند، توصیف شده‌اند FoxN1 یک فاکتور نسخه‌برداری از خانواده سرچنگالی‌ها (Forkhead) است که برای تکامل اولیه تیموسی و ساختارهای اکتودرمی نیاز است. موش‌های Nude که به طور گسترده در تحقیقات ایمنی‌شناسی استفاده می‌شود، به دلیل موتاسیون در همین ژن فاقد تیموس و مو هستند.

جدا از نقص اولیه تیموسی نقص در ژن‌های تنظیم کننده خروج سلول‌های T از تیموس همچنین می‌تواند موجب SCID شود. یک نقص نادرتر در تیموس توصیف شده است که در آن یک موتاسیون در CORONIN1A دخالت دارد. این ژن پروتئینی را کد می‌نماید که اسکلت سلولی اکتین (actin) را تنظیم می‌کند. عدم حضور CORONIN-1A عملکردی منجر به نقص در خروج سلول‌های T بالغ از تیموس می‌شود. موتاسیون‌های هموزیگوت ژن MST1، که سرین ترئونین پروتئین کیناز را کد می‌کند، سبب از بین رفتن سلول‌های T بکر در گردش خون و ناتوانی سلول‌های T در مهاجرت از تیموس می‌شود. بیماران عفونت‌های مکرر باکتریال و ویروسی نشان می‌دهند و در تعدادی از آنها، لنفوماهای ناشی از ویروس اپشتین بار (EBV) گسترش می‌یابد. در بعضی بیماران epidermodysplasia verruciformis ایجاد می‌شود که به فرم زگیل‌های آلوده به HPV و کارسینومای پوستی تظاهر می‌یابد. MST1 نقش‌های متعددی در تکثیر، بقا و مهاجرت سلولی ایفا می‌کند. هر چند که نقص عمده در مهاجرت سلول‌های T از تیموس است، در بعضی بیماران نقایص ایمنی هومورال نیز وجود دارد که به صورت کاهش تعداد سلول‌های B و هیپوگاماگلبولینمی ظاهر می‌شود.

سندرم لنفوسیت برهنه و سایر نقایص در گزینش مثبت سلول T

تولید سلول‌های T یگانه مثبت $CD4^+$ و $CD8^+$ از تیموسیت‌های دوگانه مثبت به گزینش مثبت و فرآیندهای تعهد رده‌ای بستگی دارد. موتاسیون‌های ارثی اختصاصی در ژن‌هایی که فرآیند گزینش مثبت را تنظیم می‌کنند، مانع تکامل سلول‌های T $CD4^+$ و $CD8^+$ می‌شود.

نقص کمپلکس سازگاری بافتی اصلی (MHC) کلاس II که **سندرم لنفوسیت برهنه (bare lymphocyte syndrome)** نیز نامیده می‌شود، یک گروه ناهمگون نادر از بیماری‌های اتوزومی مغلوب است که بیماران مبتلا، مولکول‌های HLA-DP، HLA-DQ یا HLA-DR را بر روی لنفوسیت‌های B، ماکروفاژها و سلول‌های دندریتی خود بروز نمی‌دهند یا میزان بروز آنها اندک می‌باشد و نیز توانائی بروز مولکول‌های MHC کلاس II در پاسخ به IFN-γ را ندارند. آنها دارای میزان طبیعی یا اندکی کاهش یافته از مولکول‌های MHC کلاس I هستند. اکثر موارد سندرم لنفوسیت برهنه به موتاسیون‌هائی در ژن‌های کدکنندهٔ پروتئینهای مورد نیاز برای تنظیم نسخه‌برداری MHC کلاس II نسبت داده می‌شود. برای نمونه، موتاسیون‌های فاکتور نسخه‌برداری RFX5 که به طور ذاتی بروز می‌کند یا فعال‌کنندهٔ نسخه‌برداری القاء شده توسط IFN-γ یعنی CIITA، منجر به کاهش بروز MHC کلاس II می‌شوند. ناتوانی در عرضهٔ آنتی‌ژن باعث اختلال در گزینش مثبت سلول‌های T در تیموس همراه با کاهش تعداد سلول‌های T $CD4^+$ بالغ و فعالسازی ناقص سلول‌های $CD4^+$ نجات یافته در بافت‌های محیطی می‌گردد. افراد مبتلا دچار اختلال در پاسخ‌های DTH و پاسخ‌های آنتی‌بادی در برابر آنتی‌ژن‌های پروتئینی وابسته به سلول T هستند. بیماری در سال اول زندگی بروز می‌کند و اگر با پیوند مغز استخوان درمان نشود، معمولاً کشنده است.

موارد اتوزومی مغلوب نقایص MHC کلاس I گزارش شده‌اند و با کاهش تعداد و عملکرد سلول‌های T $CD8^+$ مشخص می‌شوند. در برخی موارد، عدم توانائی در بروز مولکول‌های MHC کلاس I به علت وقوع موتاسیون‌هائی در ژن کدکنندهٔ زیرواحد *TAP1* یا *TAP2* از کمپلکس TAP (انتقال‌دهندهٔ مرتبط با پردازش آنتی‌ژن) می‌باشد. TAP در

حالت طبیعی پپتیدها را از سیتوزول به درون شبکهٔ اندوپلاسمی منتقل می‌کند جایی که آنها بر روی مولکول‌های MHC کلاس I بارگیری می‌شوند (به فصل ۶ نگاه کنید). از آنجایی که مولکول‌های MHC خالی (بدون اتصال به پپتید) در داخل سلول تجزیه می‌شوند، در بیماران مبتلا به نقص *TAP*، مولکول‌های MHC کلاس I بر سطح سلول‌ها کاهش می‌یابند، فنوتایپی که بسیار شبیه به موش‌های حذف ژن شدهٔ tap می‌باشد. این بیماران به جای عفونت‌های ویروسی، عمدتاً از ضایعات پوستی گرانولوماتوز نکروز دهنده و از عفونت‌های باکتریائی دستگاه تنفسی رنج می‌برند که با توجه به اینکه وظیفهٔ اصلی سلول‌های $CD8^+$ T دفاع بر علیه ویروس‌ها می‌باشد، بسیار تعجب‌آور به نظر می‌رسد. یک نقص مشابه در بروز MHC کلاس I، در بیماران با موتاسیون‌هایی در ژن کدکننده پروتئین TAPASIN مشاهده شده است که برای سوار کردن پپتید منتقل شده به شبکهٔ اندوپلاسمی بر روی مولکول MHC کلاس I تازه ساخته شده، مورد نیاز است (به فصل ۶ نگاه کنید).

بیماران با نقص ZAP-70 یک نقص تعهد رده‌ای دارند که منجر به کاهش سلول‌های T $CD8^+$ می‌شود اما تعداد سلول‌های T $CD4^+$ نرمال است، دلیل این از دست‌دادن اختصاصی مشخص نیست. با این که تکامل سلول‌های T $CD4^+$ یا مهاجرت آنها به محیط کاهش نیافته است، این سلول‌ها نمی‌توانند به طور طبیعی هنگامی که با آنتی‌ژن روبرو می‌شوند، تکثیر یابند.

SCID در اثر نقص در فعال‌شدن سلول T

شکل نادر دیگری از SCID به علت یک موتاسیون در ژن کدکننده ORAI1 که جزئی از کانال CRAC (calcium release- activated calcium) است، ایجاد می‌شود (به فصل ۷ نگاه کنید). سیگنال‌رسانی پذیرنده‌های آنتی‌ژنی سبب فعال‌شدن ایزوفرم γ از فسفولیپاز C ($PLC\gamma$) و رهاشدن یون‌های کلسیم وابسته به اینوزیتول تری‌فسفات (IP3) از رتیکولوم اندوپلاسمیک و میتوکندری می‌شود (به فصل ۷ نگاه کنید). کلسیم آزادشده به وسیله کانال‌های CRAC که جریان کلسیم از خارج سلول به داخل را تسهیل می‌کنند، دوباره ذخیره می‌شود. این فرآیند برای فعال‌شدن لنفوسیت‌ها ضروری است و در سلول‌های دارای ORAI1 موتانت، مختل است. یک فنوتیپ مشابه در بیماران با موتاسیون‌های STIM1 مشاهده می‌شود که یک پروتئین رتیکولوم اندوپلاسمیک را کد می‌کند. این پروتئین عدم حضور ذخایر کلسیم را حس می‌کند و در بازکردن کانال CRAC مشارکت می‌کند. بیماران با موتاسیون‌های ORAI1 و STIM1، نقصی در تکامل سلول T نشان نمی‌دهند اما سلول‌های T آنها نمی‌توانند درست فعال شوند.

نقایص آنتی‌بادی: نقص در تکامل و فعال‌شدن سلول B

در حالی که نقایص موجود در تکامل سلول T یا تکامل سلول T و B عامل ایجاد فنوتیپ SCID می‌باشند، بیشتر نقایص مشخص شده سلول‌های B سبب اختلالاتی می‌شوند که اختلال اولیه آنها، تولید آنتی‌بادی است (جدول ۴-۲۱). برخی از این اختلالات در اثر نقایص تکامل سلول B (شکل ۱-۲۱ را ببینید) و بقیه در اثر فعال‌شدن غیرطبیعی سلول B و ساخت آنتی‌بادی (شکل ۲-۲۱) ایجاد می‌شوند. در یک زیرگروه از سندرم‌های هایپر IgM که بعداً توضیح داده می‌شود، نقایص آنتی‌بادی با نقایصی در فعال‌شدن ماکروفاژ و APC همراه می‌شوند که در نتیجه سبب ضعف ایمنی با واسطه سلولی می‌شود.

آگاماگلبولینمی وابسته به X: نقص در انتقال سیگنال Pre-BCR وابسته به X

آگاماگلبولینمی وابسته به X که به نام آگاماگلبولینمی بروتون (Bruton's agammaglobulinemia) نیز نامیده می‌شود، در اثر موتاسیون‌ها یا حذف‌هایی در ژن کدکننده یک آنزیم به نام تیروزین کیناز بروتون (Btk) ایجاد می‌شود که منجر به عدم بلوغ سلول‌های B بعد از مرحله pre-Bcell در مغز استخوان می‌شود (شکل ۱-۲۱ را ببینید). این بیماری همان طوری که از نامش پیداست، با فقدان آنتی‌بادی (گاماگلبولین) در خون مشخص می‌شود. این بیماری یکی از شایعترین نقایص ایمنی مادرزادی است و نمونهٔ مشخصی از اختلال در بلوغ سلول‌های B می‌باشد. Btk در روند انتقال سیگنال از طریق pre-BCR که برای بقاء و تمایز سلول‌های Pre-B مورد نیاز می‌باشد، دخالت دارد (به فصل ۸ نگاه کنید). در زنان ناقل این بیماری، تنها سلول‌های

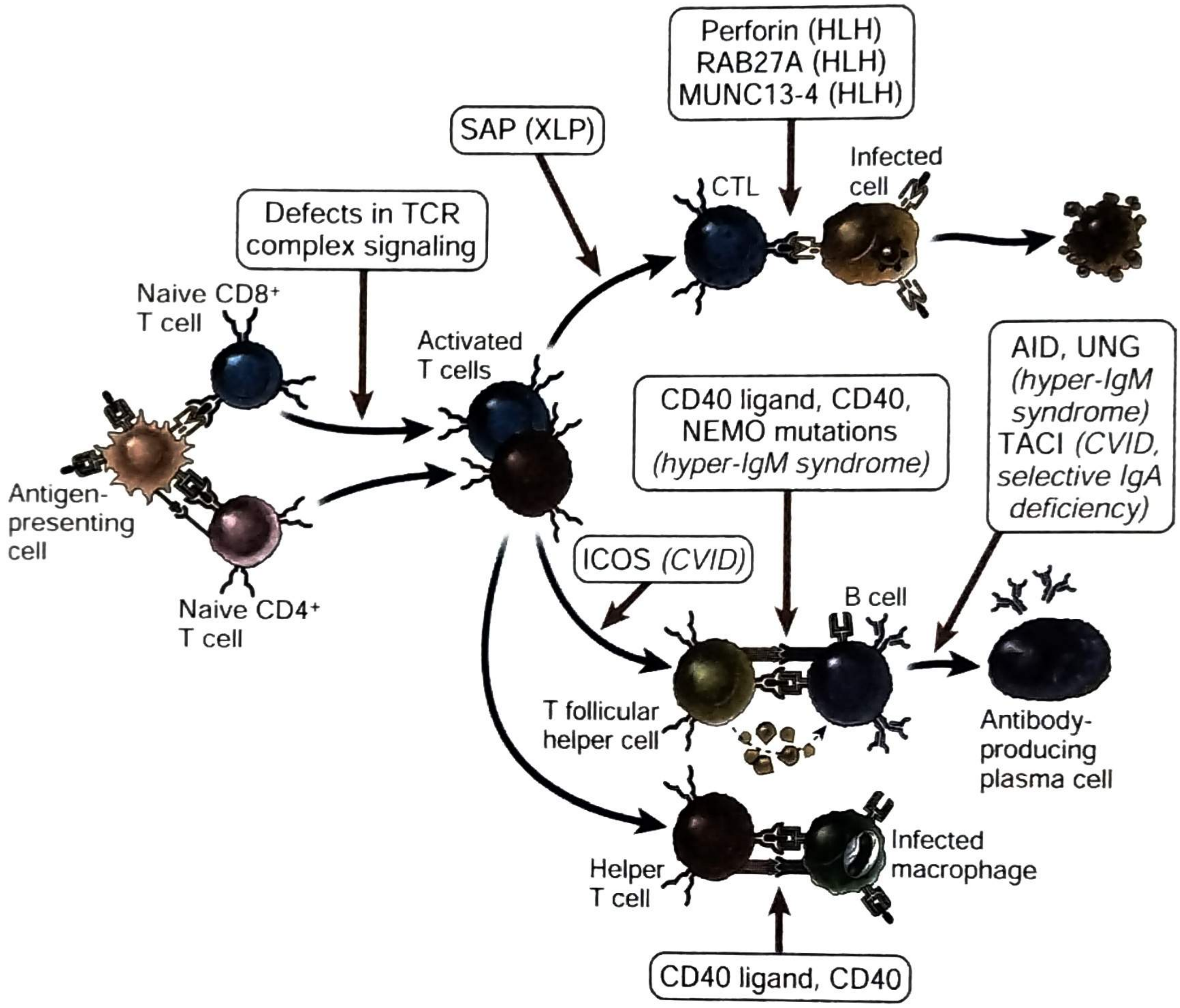
جدول ۴-۲۱. نقایص آنتی‌بادی

بیماری	نقایص عملکردی	مکانیسم نقص
الف) آگاماگلبولینمی		
X-linked	کاهش در همه ایزوتایپ‌های Ig سرمی؛ تعداد سلول‌های B کاهش یافته	نقص نقطه کنترل پذیرنده Pre-B؛ موتاسیون Btk
فرم‌های اتوزومی مغلوب	کاهش در همهٔ ایزوتایپ‌های Ig سرمی، تعداد سلول‌های B کاهش یافته	نقص نقطه کنترل پذیرنده Pre-B؛ موتاسیون در زنجیره سنگین IgM (μ)، زنجیره‌های سبک جانشین ($\lambda 5$)، $Ig\alpha$، BLNK، $PI3Kp85\alpha$
ب) هیپوگاماگلبولینمی / نقایص ایزوتایپی		
نقص انتخابی IgA	IgA کاهش یافته؛ ممکن است با افزایش استعداد ابتلا به عفونت‌های باکتریایی و پروتوزوآیی مثل ژیاردیا لامبلیا همراه باشد.	موتاسیون‌هایی در TACI در بعضی بیماران
نقص انتخابی IgG2	افزایش استعداد ابتلا به عفونت‌های باکتریایی	زیرنوع‌های کمی، حذف در لوکوس $IgH\gamma 2$ دارند
نقص ایمنی شایع متغیر (CVID)	هیپوگاماگلبولینمی، تعداد طبیعی یا کاهش یافته سلول‌های B	موتاسیون‌هایی در ICOS، TACI و CTLA4 و چندین ژن دیگر در بعضی بیماران شناسایی شده است.
سندرم ICF	هیپوگاماگلبولینمی، گهگاه نقایص خفیف سلول T	موتاسیون‌هایی در DNMT3B
ج) سندرم‌های هایپر IgM		
X-linked	نقایص در فعال‌شدن سلول B، ماکروفاژها و سلول دندریتی با واسطه سلول T یاریگر، نقایص در موتاسیون سوماتیک، تعویض کلاس و تشکیل مرکز زایگر، نقص ایمنی با واسطه سلول	موتاسیون در CD40L
اتوزومی مغلوب با نقایص ایمنی سلولی	نقص در فعال‌شدن سلول B، ماکروفاژ و سلول دندریتی با واسطه سلول T یاریگر، نقایص در موتاسیون سوماتیک، تعویض کلاس و تشکیل مرکز زایگر، نقص در ایمنی با واسطه سلول	موتاسیون‌هایی در CD40، NEMO
اتوزومی مغلوب با نقص آنتی‌بادی به تنهایی	نقص در موتاسیون سوماتیک و تعویض ایزوتایپ	موتاسیون‌هایی در AID، UNG

علایم اختصاری:

AID، activation induced cytidine deaminase; DNMT3B, DNA methyltransferase 3B; ICF, immunodeficiencies -centromeric instability facial anomalies; ICOS, inducible costimulator; NEMO, NF-κB essential modulator; TACI, transmembrane activator and calcium modulator and cyclophilin lignad interactor; UNG, uracil N-glycosylase.

B که کروموزوم X حامل آلل موتاسیون یافته را غیرفعال کرده‌اند، تکامل پیدا می‌کنند. بیماران مبتلا به آگاماگلبولینمی وابسته به X معمولاً دارای Ig سرمی کم یا غیرقابل تشخیص، کاهش یا فقدان سلول‌های B در خون محیطی و بافت‌های لنفاوی، فقدان مراکز زایگر در گره‌های لنفی و فقدان پلاسماسل‌ها در بافت‌ها می‌باشند. بلوغ، تعداد و اعمال سلول‌های T معمولاً طبیعی هستند، با وجود این که برخی مطالعات کاهش تعداد سلول‌های T فعال‌شده را در



شکل ۲-۲۱. نقایص ایمنی حاصل از نقایص فعال‌شدن سلول‌های B و T. نقایص ایمنی اولیه ممکن است بر اثر نقایص ژنتیکی در مولکول‌های مورد نیاز برای انتقال سیگنال پذیرنده آنتی‌ژنی لنفوسیت B یا T، برای فعال‌شدن سلول‌های B و ماکروفاژها (و سلول‌های دندریتیک) یا برای فعال‌شدن لنفوسیت‌های T سیتوتوکسیک (و سلول‌های NK) به وجود آید. ژن‌های کد کنندهٔ پروتئین‌های لیست شده، در بیماران نقص ایمنی دچار موتاسیون هستند.

AID, Activation-induce cytidine deaminase; CVID, common variable immunodeficiency; HLH, hemophagocytic lymphohistocytosis; ICOS, inducible costimulator; IgM, immunoglobulin M; TACI, transmembrane activator and CAML interactor; TCR, T cell receptor, UNG, uracil N-glycosylase; XLP, X-linked lymphoproliferative disease.

بیماران نشان داده‌اند که احتمالاً ناشی از کاهش عرضهٔ آنتی‌ژن به دلیل فقدان سلول‌های B می‌باشد. تقریباً ۲۰٪ بیماران به دلایل ناشناخته به بیماری‌های خود ایمن مبتلا می‌شوند. مکانیسم مسئول شکست تحمل به خود ناشناخته باقی مانده است. اینکه آیا این اختلالات به شکست تولرانس مربوط می‌شود و یا پیامد عفونت‌های مزمن ناشی از نقص

ایمنی است، مشخص نیست. Btk همچنین با فعال‌شدن سلول‌های میلوئیدی و استعداد ابتلا به عفونت مرتبط است، همچنین برای بازتاب نبود یا کاهش آنتی‌بادی‌ها نقص در پاسخ‌های ایمنی ذاتی به عنوان نتیجهٔ آن مطرح می‌باشد. عوارض عفونی آگاماگلبولینمی وابسته به X تا حدود زیادی با تزریقات دوره‌ای (نظیر هفتگی یا ماهانه) IgG از دهندگان

بالغ سالم کاهش می‌یابد. این فرآورده‌ها حاوی آنتی‌بادی‌های از پیش ساخته شده بر علیه عوامل بیماریزای شایع هستند و ایمنی غیرفعال مؤثری ایجاد می‌کنند.

اشکال اتوزومال مغلوب آگاماگلبولینمی شناخته شده‌اند که اکثر آنها به نقایص موجود در انتقال سیگنال Pre-BCR مربوطند. ژن‌های موتاسیون یافته که در این زمینه شناسایی شده‌اند شامل ژن‌های کدکننده زنجیره سنگین μ(IgM)، ژن زنجیره سبک جانشین λ_5 ژن $Ig\alpha$ (یک جزء سیگنال‌رسانی pre-BCR و BCR)، زیرواحد $p85\alpha$ از کیناز PI3 و BLNK (که یک پروتئین اداپتور پایین دست Pre-BCR و BCR) هستند.

نقایص انتخابی ایزوتایپ‌های ایمونوگلبولین

بسیاری از نقایص ایمنی که به طور انتخابی یک یا چند ایزوتایپ Ig را دربر می‌گیرند، گزارش شده‌اند. شایعترین آنها **نقص انتخابی IgA (selective IgA deficiency)** است که در حدود ۱ در ۷۰۰ نفر از سفیدپوستان را مبتلا می‌کند و در نتیجه شایعترین نقص ایمنی اولیه در آمریکای شمالی و اروپا است. نقص IgA معمولاً به صورت تک‌گیر اتفاق می‌افتد ولی موارد متعدد فامیلی با الگوی توارث اتوزومی غالب یا اتوزومی مغلوب شناخته شده است. تظاهرات بالینی متغیر هستند. بسیاری از بیماران دچار نقص IgA طبیعی می‌باشند؛ بقیه گاهی به عفونت‌های تنفسی و اسهال مبتلا می‌شوند و بندرت بیماران عفونت‌های راجعهٔ شدیدی دارند که منجر به آسیب دائمی در روده و راه‌های هوائی و نیز بیماری‌های خودایمن وابسته می‌شوند. این تظاهرات، اهمیت IgA ترشحی را در محافظت سدهای مخاطی از میکروب‌های همزیست و بیماریزا نشان می‌دهد (فصل ۱۴ را ببینید). نقص IgA با کاهش IgA سرمی یعنی معمولاً پائین‌تر از ۵۰μg/ml (میزان طبیعی، ۲-۴mg/ml) همراه با میزان طبیعی یا افزایش یافتهٔ IgM و IgG و میزان پایین IgA در ترشحات مخاطی مشخص می‌شود. بیماری از نظر ژنتیکی هتروژن است و در برخی بیماران یک نقص در کلاس سویچینگ به IgA وجود دارد ولی اساس این نقص هنوز مشخص نشده است. در تعدادی از بیماران مبتلا به نقص انتخابی IgA، موتاسیون‌هایی در TACI (transmembrane activator and calcium modulator and cyclophilin ligand interactor)، که یکی از سه نوع پذیرنده برای سایتوکاین‌های BAFF (فاکتور فعال‌کننده سلول B) و APRIL (یک لیگاند القاءکننده پرولیفراسیون) است، شرح داده شده است. هر دو سایتوکاین بقای سلول B و تکثیر آن را تحریک می‌کنند. موتاسیون‌های TACI همچنین علت نقص ایمنی شایع متغیر (CVID) است که در زیر بحث می‌شود.

در **نقایص انتخابی زیرکلاس‌های IgG (selective IgG subclass deficiencies)** که شناخته شده‌اند، میزان کل IgG سرمی طبیعی بوده ولی غلظت یک یا چند زیرکلاس پائین‌تر از حد طبیعی می‌باشد. نقص IgG3 شایعترین نقص زیرکلاس در بزرگسالان است و نقص IgG2 همراه با کاهش IgA شایعترین فرم در کودکان می‌باشد. تعدادی از افراد مبتلا به این نقایص، عفونت‌های باکتریائی راجعه دارند ولی بسیاری از آنها هیچگونه مشکل بالینی ندارند. نقایص انتخابی زیرکلاس‌های IgG معمولاً ناشی از تمایز غیرطبیعی سلول‌های B و بندرت نتیجهٔ حذف هموزیگوت ژن‌های نواحی ثابت (C_γ) مختلف می‌باشند.

نقص در تمایز سلول‌های B: نقص ایمنی شایع متغیر

نقص ایمنی شایع متغیر (common variable immunodeificiency [CVID]) گروهی از بیماری‌های ناهمگون است که با کاهش سطح سرمی Ig، اختلال در پاسخ‌های آنتی‌بادی در برابر عفونت‌ها و واکسن‌ها و افزایش میزان بروز عفونت‌ها مشخص می‌شوند. این بیماری شایع‌ترین نقص ایمنی در بین بالغین و جوانان است. معمولاً این بیماری‌ها زمانی تشخیص داده می‌شوند که وجود سایر بیماری‌های نقص ایمنی اولیه رد شوند. همان طوری که از نامش بر می‌آید، تظاهرات و پاتوژنز آن بسیار متغیر هستند. تشخیص بر پایهٔ میزان بسیار کم IgG سرمی، کاهش IgM و یا IgA و پاسخ ضعیف آنتی‌بادی به واکسن می‌باشد در حالی که از نظر ژنتیکی احتمال هایپوگاماگلبولینمی رد شده باشد. شیوع در جمعیت سفیدپوست بین ۱ در ۱۰ هزار نفر تا ۱ در ۵۰ هزار نفر می‌باشد. اگرچه نقص ایمونوگلبولین و به دنبال آن عفونت‌های چرکزا برای مثال با *H. influenzae* و

S. Pneumoniae اجزاء اصلی این نقص‌ها هستند اما ممکن است بیماری‌های خودایمنی شامل آنمی پرنیشیوز، آنمی همولیتیک، بیماری‌های التهابی روده و آرتریت روماتوئید در این بیماران از نظر بالینی قابل توجه باشند.

شیوع بالای تومورهای بدخیم خصوصاً لنفوماها با CVID همراه می‌باشند. این نقص‌ها ممکن است در دوران کودکی یا مراحل دیرتر زندگی تشخیص داده شوند. موارد بیماری عموماً به صورت تک‌گیر هستند اما بین ۵ تا ۲۵ درصد بیماران دارای تاریخچهٔ فامیلی می‌باشند. انواع مونوژنیک CVID عموماً الگوی توارث اتوزومی غالب را نشان می‌دهند. اگرچه الگوی اتوزومی مغلوب هم در برخی بیماران دیده شده است. در این بیماران، لنفوسیت‌های B بالغ وجود دارند اما سلول‌های B خاطره در خون کاهش و پلاسماسل‌ها در بافت‌های لنفوی یافت نمی‌شوند که نشان دهندهٔ توقف در تمایز سلول‌های B می‌باشد. نقص در تولید آنتی‌بادی به ناهنجاری‌های متعددی شامل نقایص داخلی سلول‌های B یا اختلال در یاری سلول‌های T نسبت داده می‌شود.

تقریباً ۱۰ درصد موارد CVID علل مونوژنیک دارند. تاکنون موتاسیون‌ها در بیش از ۲۵ ژن مختلف شناسایی شده‌اند که با ایجاد CVID مرتبط می‌باشند. موتاسیون در TACI که پیش از این در قسمت نقص انتخابی IgA شرح داده شد در موارد زیادی گزارش شده است. موتاسیون‌های فعال کننده در PIK3CD، ژن کد کنندهٔ زیرواحد کاتالیتیک PI3 کیناز δ منجر به فعال‌شدن بیش از حد سلول‌های T و توقف تکامل سلول‌های B شده که منجر به ایجاد CVID می‌شود. موتاسیون‌های از دست رفتن عملکرد در CTLA4 منجر به نقص عملکردی سلول‌های T تنظیمی و توقف خفیف تکامل سلول‌های B شده که این نیز منجر به ایجاد CVID می‌شود. تعداد کمی از بیماران مبتلا به CVID یک موتاسیون در ژن ICOS (Inducible T cell costimulator) دارند. ICOS برای ساخت سلول T یاریگر فولیکولار (TFH) ضروری است (فصل ۱۲ را ببینید). تعداد کمی از موارد نقص ایمنی شایع متغیر به موتاسیون‌های ژن CD19 ارتباط داده شده‌اند. CD19 یک جزء سیگنال‌رسانی کمپلکس کمک پذیرنده CR2 (CD21) است (فصل ۷ را ببینید). موتاسیون در ژن‌های متعدد دیگری در بیماران CVID شناسایی شده‌اند حتی در بیمارانی که ژن موتاسیون یافته شناسایی شده باشد، الگوی توارث پیچیده‌تر از بیماری‌های معمول مندلی خواهد بود.

نقص در فعال‌شدن وابسته به سلول T در سلول‌های B: سندرم‌های افزایش IgM

سندرم افزایش IgM وابسته به X به علت موتاسیون‌هایی در ژن کدکنندهٔ لیگاند CD40 (CD154) که یک مولکول اجرایی سلول T است، ایجاد می‌شود. این سندرم، یک اختلال نادر است که با نقص در سوئیچینگ سلول‌های B به ایزوتایپ‌های IgG و IgA همراه است؛ در نتیجه تولید این آنتی‌بادی‌ها کاهش یافته است و ایزوتایپ اصلی که در خون یافت می‌شود IgM خواهد بود. همچنین تولید آنتی‌بادی‌های با افینیتی بالا نیز دچار نقص است. اشکال موتاسیون یافتهٔ لیگاند CD40 که در این بیماران تولید می‌شوند در انتقال سیگنال به واسطهٔ CD40 دچار شکست می‌باشند و در نتیجه سلول‌های B تحریک نمی‌شوند و روند ایزوتایپ سوئیچینگ زنجیرهٔ سنگین در سلول‌های B که به یاری اتصال CD40 روی سلول‌های B به CD40L روی سلول‌های T یاریگر نیاز دارند انجام نمی‌شود (به فصل ۱۲ نگاه کنید). بیماران از همان عفونت‌های ایجادشده در سایر نقایص ایمونوگلوبولینی رنج می‌برند. بیماران مبتلا به سندرم افزایش IgM وابسته به X اختلالاتی در ایمنی سلولی دارند که همراه با افزایش استعداد ابتلا به عفونت با میکروب قارچی درون سلولی پنوموسیستیس جیرووسی (Pneumocystis jiroveci) می‌باشد. علت نقص در ایمنی سلولی آن است که لیگاند CD40 در فعال‌شدن وابسته به سلول T در ماکروفاژها و سلول‌های دندریتیک نیز شرکت می‌کند (به فصل ۱۰ نگاه کنید). موش‌های حذف ژن‌شدهٔ فاقد CD40 یا لیگاند CD40 فنوتایپی بسیار شبیه به بیماری انسانی دارند.

زیرمجموعهٔ کوچکی از سندرم افزایش IgM وجود دارند که الگوی توارث اتوزومی مغلوب را نشان می‌دهند. در این بیماران، نقایص ژنتیکی احتمالاً در CD40 یا در آنزیم دآمیناز القاشده بر اثر فعال‌شدن (AID) می‌باشند که این آنزیم در ایزوتایپ سوئیچینگ زنجیره سنگین و بلوغ میل پیوندی شرکت می‌کند (به فصل ۱۲ نگاه کنید). یک فرم نادرتر از سندرم افزایش IgM در اثر موتاسیون‌های اتوزومی مغلوب در

ژن کد کننده uracil - N -glycosylase (UNG؛ به فصل ۱۲ نگاه کنید) ایجاد می‌شود. این آنزیم، در حین تعویض کلاس و موتاسیون سوماتیک، واحدهای U را از ژن‌های Ig بر می‌دارد. یک اختلال ارثی به نام EDA-ID وجود دارد که در آن موتاسیون‌های هیپومورفیک NEMO، در ایجاد وضعیت افزایش IgM و اختلال در ساختارهای اکتودرمی، مشارکت می‌کنند. این اختلال قبلاً در قسمت نقایص ایمنی ذاتی شرح داده شد.

موتاسیون‌های AID و UNG، نوترکیبی تعویض کلاس و هایپرموتاسیون سوماتیک را از راه‌های مختلف تحت تأثیر قرار می‌دهند. در غیاب AID، هم سوئیچینگ و هم هایپرموتاسیون دچار نقص هستند زیرا AID برای هر دو فرآیند مورد نیاز می‌باشد. در غیاب UNG، تعویض ایزوتیپ دچار اختلال است اما هایپرموتاسیون سوماتیک تا حد زیادی حفظ می‌شود اگرچه موتاسیون‌های A:T کمتری نسبت به حالت نرمال نشان می‌دهد. با این وجود، فنوتیپ‌های مشترک گسترده بین جهش‌های مؤثر بر CD40L، CD40، AID و UNC، همهٔ این ژن‌ها را در مسیر فعال‌شدن سلول B به هم پیوند می‌دهد. نمونه‌ای عالی از اینکه چگونه بیماری‌های ژنتیکی درک ما از مکانیسم‌های بیولوژیکی را کامل می‌کند. به طور پیش‌بینی شده، جهش‌های مؤثر بر AID و UNC بر پاسخ‌های سلول‌های B تأثیر می‌گذارد اما برخلاف جهش‌های CD40 یا CD40L، پاسخ‌های ایمنی اکتسابی را به خطر نمی‌اندازد.

نقایص در فعال‌شدن و عملکرد لنفوسیت‌های T

با افزایش آگاهی ما از اساس مولکولی فعال‌شدن لنفوسیت‌ها، اختلالات مادرزادی در فعال‌شدن لنفوسیت‌های T به طور فزاینده‌ای شناخته شده‌اند (جدول ۵-۲۱). در این گروه بزرگ بعضی اختلالات مربوط به ترکیب گرانولی CTL و سلول NK یا آکروسیتوز قرار دارند. اگرچه اختلالات مرتبط با بروز ناقص MHC را همراه با اختلالات تکامل سلول T در یک گروه طبقه‌بندی می‌کنند، اما این اختلالات می‌توانند سبب نقص فعال‌شدن سلول‌های T شوند که توانسته‌اند بالغ شوند و از تیموس خارج گردند.

نقایص در انتقال سیگنال TCR

بیماری‌های نقص ایمنی بسیار نادری به علت نقص در بروز مولکول‌هائی ایجاد می‌شوند که برای فعال‌شدن و عملکرد سلول‌های T مورد نیاز هستند. بررسی‌های بیوشیمیایی و مولکولی در افراد مبتلا، موتاسیون‌هائی را در ژن‌های کدکنندهٔ پروتئین‌های مختلف سلول‌های T نشان داده‌اند (جدول ۵-۲۱ را ببینید). نمونه‌هائی از این موارد عبارتند از: اختلال در بروز یا عملکرد کمپلکس TCR به علت وقوع موتاسیون در ژن‌های CD3ε یا CD3γ یا اختلال در انتقال سیگنال با واسطهٔ TCR به علت وقوع موتاسیون در ژن ZAP-70. در اغلب موارد، این نقایص به صورت تک‌گیر یا در تعداد کمی از خانواده‌ها دیده می‌شوند و تنوع زیادی از نظر تظاهرات بالینی و شدت بیماری نشان می‌دهند. بیماران مبتلا به این ناهنجاری‌ها، ممکن است به صورت غالب نقایصی در عملکرد سلول‌های T یا نقایص ایمنی مختلط سلول‌های T و B داشته باشند، در حالی که تعداد لنفوسیت‌های خونی، طبیعی یا حتی افزایش یافته می‌باشد. ما قبلاً اهمیت کمپلکس CD3، LCK و سایر پروتئین‌ها را در تکامل سلول‌های T، نقش موتاسیون‌های ZAP70 را در تکامل سلول‌های $CD8^+$ T، نقش موتاسیون‌های LCK و UNC119 را در تکامل سلول CD4 T، و ارتباط موتاسیون‌های ORAI1 و STIM1 را در فعال‌شدن سلول T، در زمینه بالینی SCID مورد بحث قرار دادیم. سایر سندرم‌ها شامل نقص در فعال‌شدن سلول‌های T بالغ در اینجا مورد بررسی قرار می‌گیرند.

سندرم هایپر - IgE

سندرم هایپر- IgE (HIESs) که همچنین به نام سندرم جاب (Job) نیز شناخته می‌شود، مجموعه‌ای از سندرم‌های نقص ایمنی اولیه نظیر اگزما، ائوزینوفیلی، عفونت‌های راجعه ریوی و آبسه‌های استافیلوکوکی و قارچی را شامل می‌شود. نام قدیمی آن یعنی سندرم جاب براساس انجیل بدین گونه شرح داده شده است: "So went satan forth from the presence of the Lord, and smote Job with sore boils from the sole of his foot unto the crown".

یک فرم اتوزومال غالب HIES در اثر موتاسیون‌های منفی غالب هتروزیگوت مؤثر بر STAT3، فاکتور نسخه‌برداری

جدول ۵-۲۱. نقایص در فعال‌شدن سلول T

بیماری	نقایص عملکردی	مکانیسم نقص
نقص در انتقال سیگنال سلول T		
نقایص انتقال سیگنال از پروکسیمال TCR	نقایص در ایمنی سلولی و ایمنی هومورال وابسته به سلول T	موتاسیون در ژن‌های CD3، CD45، STIM1، ORAI1
سندرم ویسکوت آلدریچ	نقص در فعال‌شدن سلول T، اختلال حرکت لکوسیت‌ها	به علت موتاسیون‌هایی در WASP بازآرایی اکتین سیتواسکلتی وابسته به TCR مختل است، یا به طور کمتر، پروتئین تعامل کننده با WASP (WIP)
بیماری اتوزوم مغلوب شبیه WAS	نقص در فعال‌شدن سلول T، اختلال حرکت لکوسیت‌ها	
سندرم هایپر IgE	نقص در سلول‌های Th17 و ILC3	موتاسیون در STAT3 و DOCK8
لنفوهیستوسیتوز هموفاگوسیتی فامیلیال		
سندرم لنفوپرولیفراتیو وابسته به X	تکثیر کنترل نشده سلول B القاء شده به وسیله EBV، فعال‌شدن کنترل نشده ماکروفاژ و CTL، نقص عملکرد سلول NK و CTL	موتاسیون‌ها در SAP موتاسیون‌ها در XIAP
کمبود ایمنی وابسته به X، کمبود منیزیوم، عفونت EBV، سندرم نئوپلازی	ویرمی کنترل نشدهٔ EBV و لنفوما	موتاسیون در MAGT1
نقایص پرفورین	فعال‌شدن کنترل نشده ماکروفاژ و CTL، نقص در عملکرد سلول NK و CTL	موتاسیون‌ها در PERFORIN
ادغام گرانولی	فعال‌شدن کنترل نشده ماکروفاژ و CTL، نقص در عملکرد سلول NK و CTL	اختلال در اگزوسیتوز گرانول سایتوتوکسیک، موتاسیون‌هایی در RAB27A، MUNC13-4، SYNTAXIN، AP3 (و در LYST در سندرم چدیاک هیگاشی - جدول ۲-۲۱ را نگاه کنید)

علایم اختصاری:

AP3, adaptor-related protein complex 3; LYST, lysosomal trafficking regulator protein; SAP, SLAM-associated protein; TAP, transporter associated with antigen processing; WASP, Wiskott-Aldrich syndrome protein.

ضروری برای پاسخ سلول به سایتوکاین‌های IL-6، IL-10، IL-17، IL-21 و IL-22، دیده می‌شود. نقص سیگنال‌رسانی STAT3 منجر به کاهش پاسخ‌های فاز حاد پایین دست IL-6، نقص پاسخ‌های ایمنی ذاتی و نقص پاسخ‌های Th17 می‌گردد که منجر به ایجاد آبسه‌های سرد (بدون التهاب) ناشی از استافیلوکوکوس اورئوس می‌گردد (فصل ۱۰ را ببینید). نقص در STAT3 چندین اثر pleiotropic نیز، غیر از اثر بر روی سلول‌های Th17، دارد که به شکست پاسخ‌های مهاری ناشی از IL-10 منجر می‌شود. علت دیگر HIES با الگوی اتوزومی مغلوب، از موتاسیون در ژن کدکنندهٔ DOCK8، فاکتور مبادله نوکلئوتید گوانین، ناشی می‌شود. موتاسیون در DOCK8 باعث کاهش تعداد سلول‌های T، سلول‌های B و سلول‌های NK و نقص در سیگنال‌رسانی لنفوسیت‌ها و بازآرایی سایتواسکلتال مشابه آنچه در سندرم ویسکوت آلدریچ دیده می‌شود، می‌گردد. DOCK8 در مسیری که منجر به پلیمریزاسیون اکتین به واسطهٔ کمپلکس ARP2/3 می‌شود شرکت می‌کند و همچنین برای حفظ فسفریلاسیون STAT3 ضروری می‌باشد. نام این سندرم بر افزایش IgE در خون دلالت دارد؛ اساس این ناهنجاری احتمالاً به نقص سیگنالینگ JAK-STAT مرتبط است که منجر به افزایش

سلول‌های Tfh تولیدکنندهٔ IL-4 و IL-13 می‌شود و باعث راه‌اندازی پاسخ‌های IgE می‌گردد.

سندرم لنفوپرولیفراتیو وابسته به X

سندرم لنفوپرولیفراتیو وابسته به X (X-linked lymphoproliferative disease, XLP) بیماریی است که با عدم توانائی در حذف EBV مشخص می‌شود و در نهایت منجر به بروز مونونوکلئوز عفونی آشکار و نیز لنفومای سلول B می‌گردد. در ۸۰ درصد موارد بیماری به علت موتاسیون‌هایی در ژن کدکنندهٔ مولکول اداپتوری به نام SAP (SLAM-associated protein) به وجود می‌آید که با اتصال به خانواده‌ای از مولکول‌های سطح سلولی در فعال‌کردن سلول‌های NK و لنفوسیت‌های T و B شرکت می‌کند و این خانواده شامل مولکول سیگنال دهنده درگیر در فعال‌شدن لنفوسیت (SLAM) است. SAP پروتئین‌های مرتبط با غشاء یعنی SLAM و 2B4 (به فصل ۷ نگاه کنید) را به FYN که جزء کینازهای خانواده Src است، متصل می‌کند. نقایص SAP در فعال‌شدن ضعیف NK و سلول T مؤثر است و موجب افزایش استعداد ابتلا به عفونت‌های ویروسی می‌شود. همانطور که در فصل ۱۲ بحث شد، SAP برای تکامل سلول T یاریگر فولیکولی (Tfh) مورد نیاز است و عدم توانایی بیماران XLP برای ساخت مراکز زایگر و آنتی‌بادی‌های با میل پیوندی بالا و نیز احتمالاً در هیپوگاماگلبولینمی مرتبط با آن و استعداد ابتلا به عفونت‌های ویروسی نقش دارند. حدود ۲۰ درصد موارد از XLP، نقص ژنتیکی در SAP وجود ندارد بلکه نقص در ژن کدکننده XIAP (X linked inhibitor of apoptosis) به وجود می‌آید. در نتیجه، افزایش آپوپتوز در سلول‌های T و NKT منجر به فقدان قابل توجه این سلول‌ها می‌شود. این نقص ایمنی به صورت بسیار شایع با عفونت‌های فرصت‌طلب EBV شدید تظاهر می‌کند.

کمبود ایمنی وابسته به X - کمبود منیزیم - عفونت EBV - سندرم نئوپلازی

موتاسیون در ژن کدکنندهٔ پروتئین ۱ ناقل منیزیوم (MAGT1) روی کروموزوم X باعث نقص در عملکرد سلول‌های NK و CTL و همچنین بروز لنفوپنی سلول‌های $T\ CD4^+$ می‌گردد. بیماران به عفونت‌های راجعهٔ EBV و سایر عفونت‌ها و لنفوما مبتلا هستند این بیماری با نام کمبود ایمنی وابسته به X - کمبود منیزیوم - عفونت EBV - نئوپلازی (XMEN) شناخته می‌شود. سطح منیزیم آزاد درون سلولی که در طی فعال‌شدن سلول‌های T و سلول‌های NK از طریق MAGT1 القا می‌شود به فعال‌شدن $PLC\gamma$ در این سلول‌ها منجر شده و متعاقباً سیگنال‌رسانی کلسیم را میانجی‌گری می‌کند. نقص در سیگنالینگ سلول می‌تواند از طریق رژیم غذایی با منیزیم تصحیح گردد. سلول‌های B (که سطح بالایی از ایزوفورم‌های مختلف $PLC\gamma$ نظیر $PLC\gamma_2$ دارد) تحت تأثیر کمبود این ترانسپورتر قرار نمی‌گیرند این اختلال اهمیت نقش منیزیوم جهت فعال‌سازی سلول‌های T را نشان می‌دهد.

نقص عملکرد CTL و سلول NK: لنفوهیستوسیتوز هموفاگوسیتیک فامیلی

سندرم‌های لنفوهیستوسیتوز هموفاگوسیتیک (HLH) فامیلیال یک گروه از بیماری‌های نقص ایمنی تهدید کننده حیات هستند که در آن سلول‌های NK و CTLها در کشتن سلول‌های آلوده دچار نقص هستند. در نتیجه، عفونت‌های ویروسی کنترل نمی‌شوند و فعال‌شدن بیش از حد ماکروفاژها به صورت جبرانی، یک ویژگی این سندرم‌ها است. به خاطر این ویژگی، نام دیگر این بیماری، **سندرم فعال‌شدن ماکروفاژ** می‌باشد. ویژگی قابل توجه ولی دیررس این بیماری‌ها بلع گلبول‌های قرمز خون به وسیله ماکروفاژهای فعال شده است (هموفاگوسیتوز). موتاسیون‌های ایجاد شده در ژن پرفورین شایع‌ترین علت HLH است، اما موتاسیون‌های ایجاد شده در ژن‌های کدکننده سیستم‌های سلولی درگیر در اگزوسیتوز گرانولی در بعضی موارد در این سندرم مشاهده می‌شوند. به ویژه، موتاسیون RAB27A، که یک گوانوزین تری‌فسفات کوچک درگیر در فیوژن وزیکولی است، و همچنین موتاسیون در MUNC13-4 که آداپتوری است که در اگزوسیتوز گرانولی شرکت می‌کند، ادغام گرانول‌های لیتیک با غشاء پلاسمایی را کاهش می‌دهد و بنابراین در ایجاد زیرنوع‌های مختلف HLH، شرکت می‌کنند. به طرز مشابهی، موتاسیون ژنی در یک جزء از کمپلکس پروتئینی اداپتور سیتوزولی AP3، سبب

از هم گسستن انتقال داخل سلولی می‌شود و در ایجاد یک فرم از HLH دخالت می‌کند. تصور می‌شود که سلول‌های T و سلول‌های NK دارای فعالیت سایتوتوکسیک معیوب هستند و نمی‌توانند عفونت‌های داخل سلولی را پاکسازی کنند و لذا فعالیت جبرانی ماکروفاژها به واسطهٔ IFNγ به صورت هموفاگوسیتوز و لنفادنوپاتی در همراهی با نقص ایمنی تظاهر می‌یابد. یک آنتی‌بادی خنثی کنندهٔ IFNγ برای درمان سندرم فعال‌شدن ماکروفاژ فامیلیال، تأیید شده است.

اختلالات چند سیستمی همراه با نقص ایمنی

نقص ایمنی اغلب یکی از مجموعه علایم در تعدادی از اختلالات ارثی است که چندین عضو را درگیر می‌کند.

سندرم ویسکوت آلدریچ

سندرم ویسکوت - آلدریچ (Wiskott-Aldrich syndrome) یک بیماری وابسته به X بوده و با اگزما، ترومبوسایتوپنی (کاهش پلاکت‌های خونی) و استعداد ابتلاء به عفونت‌های باکتریائی مشخص می‌شود. بعضی از اختلالات در این بیماری به دنبال نقص در فعال‌شدن سلول T ایجاد می‌شود، اگرچه از دست رفتن عملکرد داخلی سلول B نیز در پاتوژنز مشارکت می‌کند. در مراحل اولیهٔ بیماری، تعداد لنفوسیت‌ها طبیعی است و نقص اصلی عدم توانائی در تولید آنتی‌بادی در پاسخ به آنتی‌ژن‌های پلی‌ساکاریدی مستقل از سلول T می‌باشد و به همین دلیل این بیماران دارای استعداد خاصی برای ابتلاء به عفونت با باکتری‌های کپسول‌دار هستند. لنفوسیت‌ها (و پلاکت‌ها) کوچکتر از حد طبیعی هستند. با بالارفتن سن در بیماران کاهش بیشتری در تعداد لنفوسیت‌ها و نقص ایمنی شدیدتری به وجود می‌آید.

ژن معیوب عامل سندرم ویسکوت - آلدریچ یک پروتئین سیتوپلاسمی را کد می‌کند که WASP (Wiskott-Aldrich syndrome protein) نامیده می‌شود و تنها در سلول‌های مشتق از مغز استخوان بارز می‌شود. WASP با پروتئین‌های بسیاری میانکنش می‌دهد نظیر مولکول‌های اداپتور پایین دست (down stream) پذیرنده آنتی‌ژنی مانند GRB2 (به فصل ۷ نگاه کنید)، کمپلکس ARP2/3 مسؤول پلیمریزاسیون اکتین و پروتئین G کوچک از خانواده RHO که بازآرایی اسکلت سلولی اکتین را تنظیم می‌کند. نقص در فعال‌شدن و تشکیل سیناپس لنفوسیت‌ها و حرکت ناقص تمامی لکوسیت‌ها، می‌تواند علت نقص ایمنی مشاهده شده در این سندرم باشد. یک بیماری اتوزومی مغلوب که شبیه سندرم ویسکوت آلدریچ می‌باشد توصیف شده است. این بیماری به علت موتاسیون‌هایی در ژن کد کننده WIP (پروتئین میان‌کنش دهنده با WASP-Interacting WASP Protein) به وجود می‌آید. این پروتئین به WASP متصل می‌شود و آن را پایدار می‌کند.

آتاکسی تلانژکتازی

آتاکسی تلانژکتازی یک بیماری اتوزوم مغلوب بوده که با راه‌رفتن غیرطبیعی (آتاکسی)، ناهنجاری‌های عروقی (تلانژکتازی)، نقایص عصبی، افزایش میزان بروز تومورها و نقص ایمنی مشخص می‌شود. این بیماری به دلیل موتاسیون در ژن کدکننده پروتئین کینازی به نام ATM (ataxia-telangiectasis mutated) رخ می‌دهد. نقایص ایمونولوژیک دارای شدت متغیر بوده و ممکن است بر روی هر دو دسته سلول‌های B و T تأثیر بگذارند. ATM برای ترمیم شکست DNA دورشته‌ای ضروری است که همانگونه که جلوتر توضیح خواهیم داد، با بازآرایی V(D)J و بازآرایی در تعویض کلاس در ارتباط است. شایع‌ترین نقص‌های ایمنی هومورال نقص IgA و IgG2 می‌باشد و این امر به علت نقش حیاتی است که پروتئین ATM در نوترکیبی تعویض کلاس ایفا می‌کند. نقایص سلول‌های T که معمولاً کمتر به نظر می‌رسند، با هیپوپلازی تیموسی همراه هستند. در بیماران، عفونت‌های باکتریایی دستگاه تنفسی فوقانی و تحتانی، پدیده‌های خودایمن متعدد و افزایش میزان بروز سرطان‌ها با بالارفتن سن دیده می‌شوند.

ATM پروتئین کینازی است که از نظر ساختاری به آنزیم فسفاتیدیل اینوزیتول - ۳ - کیناز وابسته می‌باشد. این پروتئین می‌تواند نقاط کنترلی سیکل سلولی و آپوپتوز را در پاسخ به شکستن DNA دورشته‌ای فعال کند. همچنین نشان داده شده است که در پایداری کمپلکس‌های شکستگی دورشته‌ای DNA، حین نوترکیبی V(D)J شرکت می‌کند. در آتاکسی تلانژکتازی این اختلالات در ترمیم DNA، مسؤول تولید غیرطبیعی پذیرنده‌های آنتی‌ژنی هستند. همچنین، هنگامی که شکستگی‌های DNA دورشته‌ای در جریان

نوترکیبی تعویض کلاس به وجود می‌آیند. ATM در پایداری DNA نقش دارد و موتاسیون‌های ATM سبب نقص در تعویض کلاس و کاهش میزان IgG، IgA و IgE می‌شوند.

روش‌های درمانی برای نقایص ایمنی مادرزادی

درمان بیماری‌های نقص ایمنی دو هدف دارند: به حداقل رساندن و کنترل عفونت‌ها، و جایگزینی اجزاء ناقص یا غایب سیستم ایمنی با روش انتقال آنتی‌بادی و یا پیوند سلول‌های بنیادی. ایمونیزاسیون غیرفعال با تجویز مخلوطی از گاماگلبولین‌ها در بیماران مبتلا به آگاماگلبولینمی بسیار ارزشمند بوده است و باعث نجات جان بسیاری از پسر بچه‌های مبتلا به آگاماگلبولینمی وابسته به X شده است. در حال حاضر، پیوند سلول بنیادی خونساز درمان انتخابی برای بسیاری بیماری‌های نقص ایمنی اولیه می‌باشد و در درمان SCID، سندرم ویسکوت - آلدریچ، سندرم لنفوسیت برهنه و نقایص چسبندگی لکوسیت‌ها با موفقیت به کار رفته است. درمان جایگزینی آنزیم‌ها برای نقایص ADA رایج می‌باشند. تزریق ADA گاوی که جهت طولانی‌کردن نیمه عمر سرمی آن با پلی‌اتیلن گلیکول کنژوگه شده است، در برخی موارد موفقیت‌آمیز بوده است ولی اثرات مفید آن معمولاً کوتاه‌مدت هستند.

از نظر تئوری، درمان انتخابی برای اختلالات مادرزادی لنفوسیت‌ها، جایگزینی ژن معیوب در سلولهای بنیادی است که قدرت بازسازی خود را دارند. جایگزینی ژن برای تعدادی از بیماری‌های نقص ایمنی به طور موفقیت‌آمیزی به اثبات رسیده است. موانع اصلی در برابر این نوع ژن درمانی عبارتند از: مشکلات در خالص‌سازی سلول‌های بنیادی که قدرت بازسازی خود را دارند و اهداف ایده‌آل برای واردکردن ژن جایگزین هستند؛ مشکلات مربوط به وارد ساختن ژنها به درون سلول‌ها به نحوی که بتواند سبب بروز پایدار، طولانی‌مدت و با میزان بالا گردد. همچنین لازم است که دریافت کنندگان پیوند از طریق تخلیه سلول‌های مغز استخوان برای پیوند آماده شوند تا سلول‌های بنیادی پیوند شده بتوانند جایگزین شوند. این آماده‌سازی به دلیل کاهش موقت سلول‌های خونی، خطرات بالقوه‌ای به همراه دارد. پیشرفت‌هایی در درمان ژنی برای نقص ADA و SCID وابسته به X با استفاده از روش با آماده‌سازی مشروط صورت گرفته است. بیماران مبتلا به SCID وابسته به X با پیوند سلولهای مغز استخوان اتولوگ با موفقیت درمان شده‌اند به این ترتیب که این سلولها را با روش مهندسی ژنتیک طوری طراحی کرده‌اند که ژن زنجیرهٔ γc طبیعی را بروز دهند. در کارآزمایی‌های اخیر در تعداد کمی از بیماران درمان شده، به لوسمی مبتلا شده‌اند، به این دلیل که ژن γc وارد شده در مجاورت یک انکوژن قرار گرفته و این ژن را فعال کرده است. تکامل وکتورهای لنتی‌ویرال غیرفعال کننده خودی، خطر موتاسیون‌زایی الحاقی را کاهش داده است و موفقیت‌هایی در ژن درمانی برای هر دو بیماری ADA-SCID و SCID وابسته به X به وجود آمده است.

جدول ۶-۲۱. نقایص ایمنی ثانویه (اکتسابی)

علت	مکانیسم
عفونت HIV	تخلیه سلولهای $CD4^+$ T
سوءتغذیه پروتئین - کالری	ناهنجاریهای متابولیک، بلوغ و عملکرد لنفوسیتها را مهار می‌کنند
اشعه‌درمانی و شیمی‌درمانی برای سرطان	کاهش پیش‌سازهای لنفوسیتها در مغز استخوان
متاستازهای سرطان و لوسمی درگیرکننده مغز استخوان	کاهش مراکز تکامل لکوسیت‌ها
سرکوب ایمنی برای پیوند، بیماری‌های خودایمن	کاهش فعال‌شدن لنفوسیت‌ها، بلوک سایتوکاینی، نقص ترافیک لکوسیت‌ها
از دست رفتن طحال به دنبال تروما، بیماری آنمی سلول داسی‌شکل یا جراحی	کاهش فاگوسیتوز باکتری‌های خون

نقایص ایمنی ثانویه (اکتسابی)

نقایص سیستم ایمنی اغلب به دلیل ناهنجاری‌هایی به وجود می‌آیند که ژنتیکی نیستند بلکه در طول زندگی فرد به وجود می‌آیند (جدول ۶-۲۱). بیماری‌های نقص ایمنی اکتسابی در حقیقت رایج‌تر از بیماری‌های نقص ایمنی اولیه هستند و به دلیل انواع مکانیسم‌های پاتوژنیک به وجود می‌آیند. اول، سرکوب ایمنی ممکن است ناشی از عارضهٔ بیولوژیک بیماری دیگر باشد. دوم، نقص ایمنی بر اثر استفاده

از داروها (iatrogenic) که به صورت عوارض ناشی از درمان سایر بیماریها بروز می‌کند. سوم، نقص ایمنی ممکن است از طریق عفونتی کسب شود که سلول‌های سیستم ایمنی را هدف قرار می‌دهد. واضح‌ترین آنها عفونت HIV است که بعداً به صورت مجزا در این فصل شرح داده می‌شود.

بیماریهایی که در آنها نقص ایمنی، یک عامل مشکل‌آفرین شایع است، شامل سوءتغذیه، سرطان و عفونتها می‌باشند. سوء تغذیهٔ پروتئین - کالری در کشورهای با درآمد پایین بسیار شایع است و با اختلال ایمنی سلولی و هومورال در برابر میکروارگانیسم‌ها همراه می‌باشد. بیشترین میزان ناخوشی و مرگ و میر در افراد مبتلا به سوءتغذیه، از عفونتها ناشی می‌شوند. علت این نوع نقص ایمنی شناخته نشده است، ولی منطقی است که بپذیریم اختلالات متابولیکی که به دلیل کاهش جذب پروتئین، چربی، ویتامین‌ها و مواد معدنی در این افراد به وجود می‌آیند، اثرات زیان‌آوری بر بلوغ و عملکرد سلولهای سیستم ایمنی خواهند داشت.

بیماران مبتلا به سرطانهای پیشرفته و منتشر اغلب به دلیل اختلال در پاسخهای ایمنی سلولی و هومورال در برابر انواع ارگانیسم‌های متعدد، مستعد ابتلا به عفونتها هستند. تومورهای مغز استخوان نظیر سرطان‌های متاستازدهنده به مغز استخوان و لوسمی‌های منشأگرفته از مغز استخوان، ممکن است در رشد و تکامل لنفوسیت‌های طبیعی و سایر لکوسیت‌ها اختلال ایجاد نمایند. علاوه بر این، تومورها می‌توانند موادی تولید کنند که در تکامل یا عملکرد لنفوسیتها تداخل ایجاد می‌کنند.

انواع مختلف عفونتها منجر به سرکوب ایمنی می‌شوند. ویروسهایی به جز HIV شناخته شده‌اند که پاسخهای ایمنی را مختل می‌کنند؛ به عنوان مثال می‌توان ویروس سرخک و ویروس لنفوتروپیک سلول T انسانی - ۱ (human T cell lymphotropic virus 1 [HTLV-1]) را نام برد. هر دو ویروس می‌توانند لنفوسیتها را آلوده کنند و این امر اساس اثرات سرکوبگر ایمنی آنها را تشکیل می‌دهد. HTLV-1 همانند HIV، رتروویروسی متمایل به سلولهای $CD4^+$ T است؛ ولی به جای کشتن سلولهای T یاریگر باعث تغییر شکل آنها می‌شود و نوعی بیماری بدخیم تهاجمی به نام لوسمی/ لنفوم سلول T بالغ (adult T cell leukemia/ lymphoma [ATL]) را به وجود می‌آورد. در بیماران مبتلا به ATL، معمولاً سرکوب ایمنی شدید همراه با عفونتهای فرصت‌طلب متعدد وجود دارد. عفونتهای مزمن با *مایکوباکتریوم توبرکولوزیس* و قارچهای مختلف غالباً منجر به بی‌پاسخی در برابر بسیاری از آنتی‌ژنها می‌شوند. عفونتهای انگلی مزمن نیز ممکن است باعث سرکوب ایمنی شوند. برای نمونه، در کودکان افریقایی مبتلا به عفونتهای مالاریایی مزمن، کاهش عملکرد سلولهای T وجود دارد که ممکن است یکی از علل افزایش تومورهای بدخیم وابسته به EBV در این کودکان باشد.

سرکوب ایمنی ناشی از داروها اغلب به علت درمانهای دارویی به وجود می‌آیند که لنفوسیتها را می‌کشند یا آنها را از نظر عملکرد غیرفعال می‌کنند یا مهار عملکرد سایتوکاین‌های تولیدی توسط سلول‌های ایمنی ذاتی و لنفوسیت‌ها. برخی از داروها به منظور سرکوب ایمنی بیماران یعنی درمان بیماریهای التهابی یا پیشگیری از رد آلوگرافتهای بافتی تجویز می‌شوند. رایج‌ترین داروهای ضد التهابی و سرکوبگر ایمنی مورد مصرف، به ترتیب کورتیکوستروئیدها و مهارکننده‌های کلسی‌نورین هستند، اما امروزه داروهای متعدد دیگری به صورت گسترده مورد استفاده قرار می‌گیرند (فصل‌های ۱۷ و ۱۹ را ببینید). داروهای شیمی‌درمانی مختلف که برای بیماران سرطانی تجویز می‌شوند که معمولاً برای سلول‌های در حال تکثیر نظیر لنفوسیتهای بالغ و در حال تکامل و نیز پیش‌سازهای سایر لکوسیت‌ها، سایتوتوکسیک هستند. بنابراین شیمی‌درمانی سرطان همواره با دوره‌ای از سرکوب ایمنی و افزایش خطر ابتلاء به عفونتها همراه می‌باشد. سرکوب ایمنی ناشی از داروها و تومورهای درگیرکننده مغز استخوان شایع‌ترین علل نقص ایمنی در کشورهای با درآمد بالا هستند.

نوع دیگر نقص ایمنی آداپتیو، به علت فقدان طحال به وجود می‌آید که ناشی از برداشت طحال از طریق جراحی به دنبال ضربه و نیز به منظور درمان بیماریهای خونی خاص نظیر آنمی همولیتیک خودایمن و ترومبوسایتوپنی که در آنها به ترتیب گلبول قرمز و پلاکت‌ها در طحال توسط فاگوسیت‌ها تخریب می‌شوند یا پس از انفارکتوس در بیماری کم‌خونی داسی‌شکل می‌باشد. بیماران فاقد طحال استعداد زیادی دارند برای ابتلا به عفونت‌های ایجادشده توسط برخی

ارگانیسم‌ها به ویژه باکتری‌هایی نظیر پنوموکوک و مننگوکوک که دارای کپسول غنی از پلی‌ساکارید هستند و به طور طبیعی از طریق اوپسونیزاسیون و فاگوسیتوز پاکسازی می‌شوند. قسمتی از این افزایش استعداد ناشی از فقدان عمل مهم طحال در پاکسازی میکروبهای موجود در خون از طریق فاگوسیتوز می‌باشد و قسمتی هم به علت پاسخ‌های ناقص آنتی‌بادی ناشی از فقدان سلول‌های B ناحیه مارژینال است.

ویروس نقص ایمنی انسان و سندرم نقص ایمنی اکتسابی

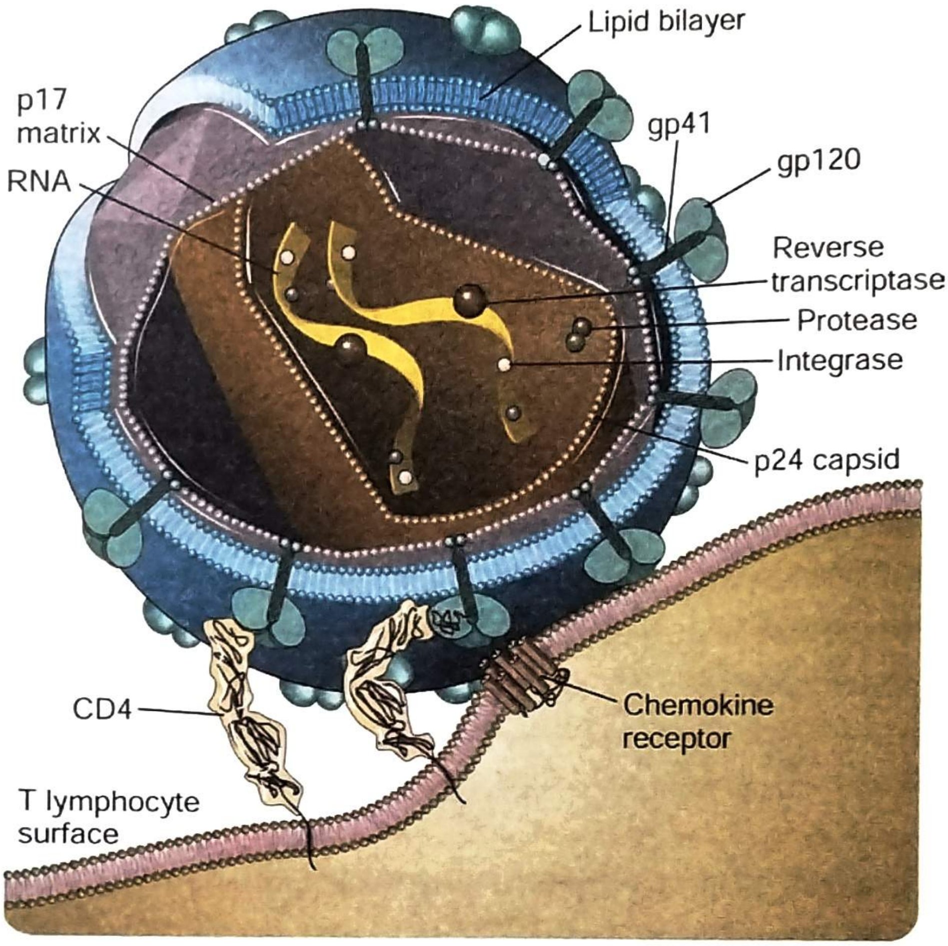
ایدز بیماری است که به دلیل عفونت با HIV ایجاد می‌شود و با سرکوب ایمنی شدید همراه با عفونت‌های فرصت‌طلب و تومورهای بدخیم، لاغری مفرط و اختلالات عصبی شناختی (neurocognitive) مشخص می‌گردد. HIV در درجهٔ اول سلول‌های T کمکی $CD4^+$ فعال را آلوده می‌کند. سلول‌های DC و ماکروفاژها نیز می‌توانند ویروس را در خود جای دهند اما نسبت به سلول‌های $CD4^+$ T این کار را با کارایی کمتری انجام می‌دهند. HIV اخیراً به واسطهٔ مقایسه با سایر پاتوژن‌ها شناخته شدهٔ انسانی، به عنوان یک پاتوژن انسانی ظاهر شده و نخستین اپیدمی آن تنها در دههٔ ۱۹۸۰ شناخته شده است. با وجود این، میزان ابتلا و مرگ و میر ناشی از HIV و تأثیر جهانی این عفونت بر امکانات بهداشتی و اقتصاد، بسیار زیاد بوده و در حال افزایش نیز می‌باشد. تعداد افراد آلوده به HIV، ۸۰-۷۰ میلیون نفر می‌باشد و این ویروس باعث مرگ بیش از ۳۴ میلیون نفر از بزرگسالان و کودکان شده است. حدود ۳۸ میلیون نفر آلوده به HIV و مبتلا به ایدز وجود دارند که تقریباً ۷۰ درصد آنها در افریقا و ۲۰٪ در آسیا زندگی می‌کنند و تقریباً یک میلیون نفر سالانه از این بیماری می‌میرند. یک ویژگی ویرانگر بیماری این است که نیمی از تقریباً ۳ میلیون بیمار جدید در هر سال را بالغین جوان (۲۴-۱۵ ساله) تشکیل می‌دهند. در نتیجه، ایدز تقریباً ۱۴ میلیون یتیم باقی گذاشته است. تقریباً ۱/۷ میلیون کودک زیر ۱۵ سال دارای HIV هستند و بیش از ۹۰ درصد آنها ایدز را از مادر خود حین دوران جنینی، دوران کودکی و یا دوران شیرخوارگی کسب کرده‌اند چیزی در حدود ۱۰۰ هزار کودک سالانه به دنبال ابتلا به ایدز، جان خود را از دست می‌دهند. در حال حاضر، هیچگونه واکسن یا درمان ثابت برای ایدز وجود ندارد، اما داروهای ضد ویروسی در حال بکارگیری هستند که در کنترل عفونت به خوبی مؤثر واقع شده‌اند. در این قسمت از فصل، ویژگی‌های HIV، پاتوژنز نقص ایمنی ناشی از HIV و ویژگی‌های بالینی و اپیدمیولوژیک بیماری‌های وابسته به HIV را شرح می‌دهیم.

مروری بر ویروس‌شناسی HIV

HIV یکی از اعضای خانوادهٔ لنتی‌ویروس (lentivirus) از رتروویروس‌های حیوانی است. لنتی‌ویروس‌ها شامل ویروس ویسنا (visna) در گوسفند و ویروس‌های نقص ایمنی گاو، گربه و میمون (simian immunodeficiency viruses [SIVs]) می‌باشند و می‌توانند عفونت نهفتهٔ طولانی‌مدت در سلول‌ها و اثرات سایتوپاتیک کوتاه‌مدت ایجاد کنند و سبب به وجودآمدن بیماری‌هائی با پیشرفت تدریجی و کشنده شوند که شامل سندرم‌های لاغری مفرط و ناهنجاری‌های CNS می‌باشند. دو نوع کاملاً وابسته به هم HIV به نام‌های HIV-1 و HIV-2 شناخته شده‌اند. تاکنون HIV-1 شایعترین عامل ایدز می‌باشد ولی HIV-2 که از نظر ساختمان ژنومی و آنتی‌ژنیسته با آن تفاوت دارد، شکلی از AIDS با پیشرفت کندتر نسبت به بیماری وابسته به HIV-1 را ایجاد می‌کند و به طور عمده به غرب آفریقا محدود می‌شود.

ساختار و ژن‌های HIV

هر ذرهٔ عفونت‌زای HIV شامل دو رشتهٔ RNA یکسان می‌باشد که در درون ساختار مرکزی (core) پروتئین‌های ویروسی قرار گرفته‌اند و به وسیلهٔ یک پوشش (envelope) دو لایهٔ فسفولیپیدی مشتق از غشاء سلول‌های میزبان که شامل پروتئین‌های غشائی کدشده به وسیلهٔ ویروس نیز هستند، احاطه شده‌اند (شکل ۳-۲۱). RNA ژنومی HIV تقریباً ۹/۲kb طول دارد و دارای همان توالی‌های اسید نوکلئیکی اساسی است که در تمام رتروویروس‌های شناخته شده دیده می‌شوند (شکل ۴-۲۱). توالی‌های تکرارشوندهٔ بلند (long terminal repeats [LTRs]) در هر انتهای ژنوم قرار دارند و بروز ژن‌های ویروسی، آمیختگی ویروس با ژنوم میزبان و همانندسازی ویروس را تنظیم می‌کنند. توالی gag پروتئین‌های ساختاری مرکزی را کد می‌کند. سکانس *env*

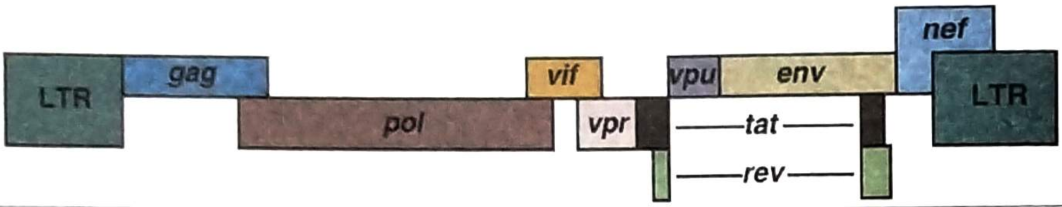


شکل ۳-۲۱. ساختار HIV-1. یک ویریون HIV-1 در مجاورت یک سلول T نشان داده شده است. HIV-1 شامل دو رشتهٔ RNA یکسان (ژنوم ویروسی) و آنزیم‌های وابسته یعنی ترانس‌کریپتاز معکوس، اینتگراز و پروتئاز می‌باشد که در یک هسته مرکزی مخروطی شکل متشکل از پروتئین کپسید p24 همراه با پروتئین ماتریکس p17 محیطی، تجمع یافته‌اند و همگی آنها توسط یک پوشش غشائی فسفولیپیدی مشتق از سلول میزبان احاطه شده‌اند. پروتئین‌های غشائی کدشده توسط ویروس (gp41 و gp120) به پوشش فسفولیپیدی متصل شده‌اند. CD4 و پذیرنده‌های کموکاین موجود بر سطح سلول‌های میزبان به عنوان پذیرنده‌های HIV-1 عمل می‌کنند.

پروتئین پوشش ویروس (env) را کد می‌کند. Env به صورت مولکولی ترایمر متشکل از گلیکوپروتئین، gp120 و ساقه‌ای (stem) از سه مولکول gp41 که در غشای دو لایهٔ لیپیدی ویروس فرورفته می‌باشد. توالی *pol* آنزیم‌های نسخه‌بردار معکوس، اینتگراز و پروتئاز ویروسی را کد می‌کند که برای همانندسازی ویروس مورد نیاز می‌باشند. علاوه بر این ژن‌های معمول رتروویروسی، ژنوم HIV-1 شامل شش ژن تنظیمی مختص به خود به نام‌های *tat*، *rev*، *vif*، *nef*، *vpr* و *vpu* می‌باشد که فرآورده‌های آنها همانندسازی ویروس و فرار ایمونولوژیک میزبان را از راه‌های مختلف تنظیم می‌کنند. اعمال این ژن‌ها در شکل ۴-۲۱ خلاصه شده‌اند و بعداً شرح داده می‌شوند.

چرخهٔ زندگی ویروس

عفونت HIV در سلول‌ها زمانی آغاز می‌شود که گلیکوپروتئین پوشش (gp120) متعلق به یک ذرهٔ ویروسی به دو پروتئین سلول میزبان، CD4 و معمولاً یک رسپتور کموکاینی که در نقش کمک پذیرنده عمل می‌کند، اتصال یابد (شکل ۵-۲۱). ذرات ویروسی که سبب آغاز عفونت می‌شوند، معمولاً در خون، مایع منی و سایر مایعات بدن یک فرد قرار دارند و از طریق تماس جنسی، نیش سوزن یا از طریق جفت وارد بدن فرد دیگر می‌شوند. دو

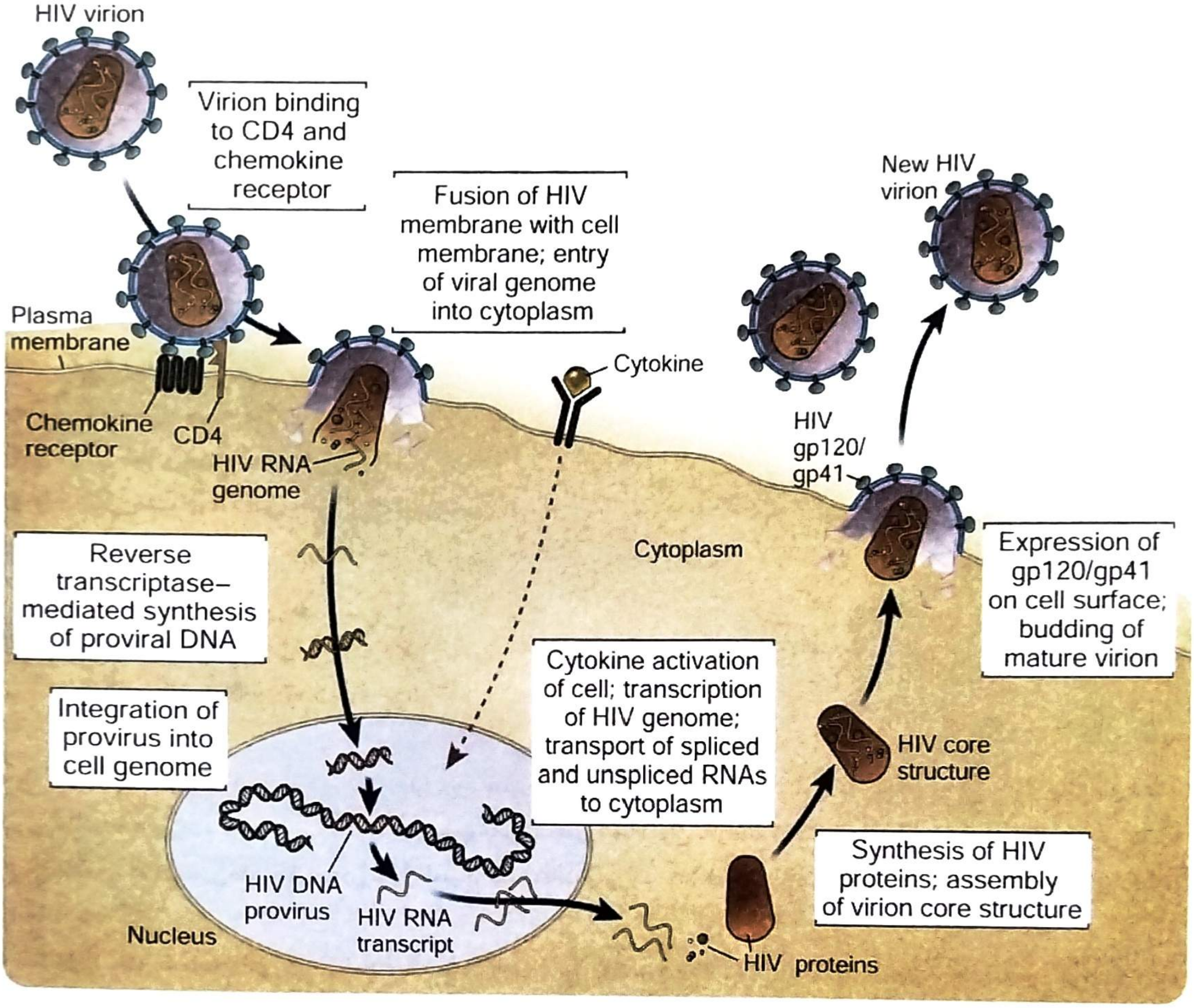


- **LTR** نسخه‌برداری ژنوم ویروسی، ادغام DNA ویروسی با ژنوم سلول میزبان؛ جایگاه اتصالی برای فاکتورهای نسخه‌برداری میزبان
- **gag** پروتئینهای ماتریکس و هسته نوکلئوکپسید
- **pol** نسخه‌بردار معکوس، پروتئاز، اینتگراز و ریبونوکلئاز
- **env** پروتئینهای پوشش ویروس (gp120 و gp41)
- **vif** بر اثر مهاری آنزیم سلول میزبان (APOBEC3G) غلبه می‌کند، همانندسازی ویروس را پیش می‌برد
- **vpr** همانندسازی ویروس را افزایش می‌دهد، و اسپلایسینگ mRNA میزبان را سرکوب می‌کند.
- **tat** برای طولانی‌کردن نسخه‌های ویروسی مورد نیاز است
- **rev** انتقال هسته‌ای RNA ویروسی را که به طور نسبی دچار برش و وصل مجدد شده است، پیش می‌برد.
- **vpu** بروز CD4 بر سطح سلول میزبان را کاهش می‌دهد؛ باعث افزایش آزادشدن ویروس از سلولها می‌شود؛ فاکتور محدود کننده میزبانی (tetherin) را خنثی می‌کند.
- **nef** بروز CD4 و MHC کلاس I بر سطح سلول میزبان را کاهش می‌دهد، سیگنال‌رسانی داخل سلولی را به منظور تسهیل همانندسازی ویروسی تعدیل می‌کند. همچنین تترین را خنثی می‌کند.

شکل ۴-۲۱. ژنوم HIV-1. محل ژن‌ها در طول ژنوم خطی به صورت قطعات رنگی مختلف نشان داده شده‌اند. برخی ژن‌ها از توالی‌های مشابه سایر ژن‌ها استفاده می‌کنند که به صورت قطعات دارای همپوشانی مشخص شده‌اند، ولی به وسیلهٔ RNA پلیمراز سلول میزبان به طور متفاوتی خوانده می‌شوند. قطعات کد کنندهٔ ژن‌های tat و rev در ژنوم از همدیگر جدا شده‌اند، برای تولید mRNA کارا نیازمند برش و وصل مجدد RNA (RNA splicing) می‌باشند.

env, envelope; gag, group-specific antigen; LTR, long terminal repeat; nef, negative effector; pol, polymerase; rev, regulator of viral gene expression; tat, transcriptional activator; vif, viral infectivity factor; vpr, viral protein r; vpu, viral protein u.

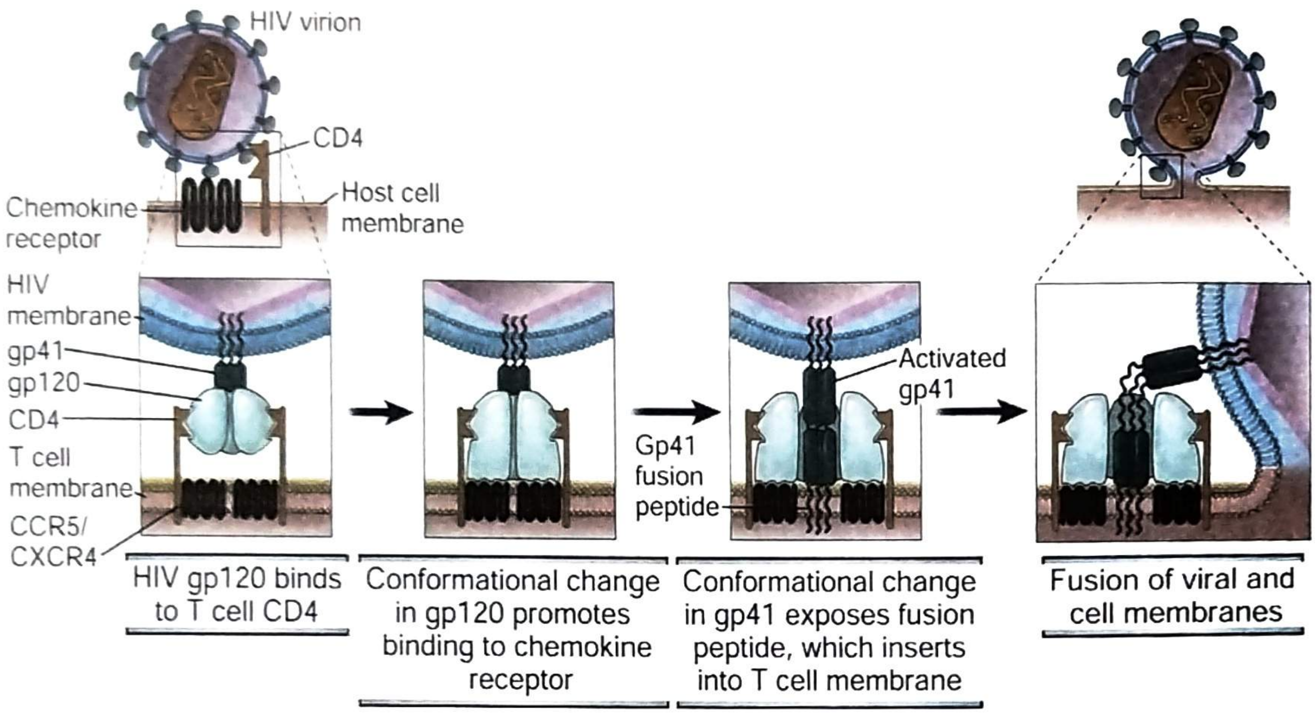
جزء Env ویروس، زیرواحد غشاءگذر gp41 و زیرواحد خارج سلولی gp120 از طریق تجزیهٔ پروتئولایتیک پیش‌ساز gp160 حاصل می‌شوند. ساختار ترایمری Env پروسهٔ اتصال چند مرحله‌ای غشای ویریون به غشای سلول هدف را میانجی‌گری می‌کند (شکل ۶-۲۱). نخستین مرحله در این فرآیند، اتصال زیرواحدهای gp120 به مولکول‌های CD4 می‌باشد که تغییر فضایی ایجاد می‌کند و باعث تقویت اتصال ثانویهٔ gp120 به کمک پذیرندهٔ کموکاینی، عموماً CXCR4 و CCR5، به عنوان کمک‌پذیرنده ویروس می‌گردد. اتصال HIV به کمک پذیرنده باعث القای تغییر شکل فضایی در gp41 شده که باعث می‌گردد یک دستهٔ مارپیچ شش تایی شکل گرفته و در دسترس یک ناحیه آبگریز به نام پپتید الحاقی قرار گیرد. این تغییر شکل به الحاق و ادغام غشای سلول هدف در غشای ویروس کمک می‌کند. اتصال ممکن است در سطح سلول و یا در ساختارهای میکروپینوسیتیک یا اندوزومی صورت گیرد. پس از اینکه ویروس چرخهٔ زندگی خود را در سلول آلوده کامل کرد (بعداً شرح داده می‌شود)، ذرات ویروسی آزاد شده از سلول آلوده می‌توانند به سلول غیرآلوده اتصال یابند و باعث تشدید آلودگی شوند. علاوه بر این، gp120 و gp41 که پیش از آزادشدن ویروس، بر غشای پلاسمائی سلول‌های آلوده ظاهر می‌شوند، قادرند سبب ادغام سلولی با یک سلول غیرآلودهٔ حامل CD4 و کمک‌پذیرنده گردند و سپس ژنوم‌های HIV می‌توانند به طور مستقیم بین سلول‌های ادغام یافته عبور کنند.



شکل ۵–۲۱. چرخهٔ زندگی HIV. مراحل متوالی چرخهٔ زندگی HIV، از آلودگی اولیهٔ سلول میزبان تا همانندسازی ویروس و آزادشدن یک ویریون جدید نشان داده شده است. برای روشن‌شدن مطلب، تولید و آزادشدن تنها یک ویریون جدید نشان داده شده است. در واقع، هر سلول آلوده ویریون‌های متعددی تولید می‌کند که هر یک از آنها قادر به آلوده‌کردن سلول‌ها و در نتیجه تقویت چرخهٔ عفونت‌زائی ویروس می‌باشند. نسخه‌برداری از پروویروس‌ها از طریق سایتوکاین‌ها یا آنتی‌ژن فعال می‌شود (نشان داده نشده).

مهمترین پذیرنده‌های کموکاینی که به عنوان کمک پذیرنده برای HIV عمل می‌کنند CCR5 و CXCR4 هستند. بیش از هفت پذیرندهٔ کموکاین مختلف شناخته شده‌اند که به عنوان کمک‌پذیرنده برای ورود HIV به درون سلول‌ها عمل می‌کنند و همچنین تعداد بسیاری از سایر پروتئین‌های متعلق به خانوادهٔ پذیرنده‌های جفت‌شده با پروتئین G که هفت بار از غشای پلاسمائی عبور می‌کنند نظیر پذیرندهٔ لکوترین B_4 نیز می‌توانند باعث آلوده‌شدن سلول‌ها با HIV شوند. انواع مختلف HIV و در واقع گونه‌های مختلف HIV در یک فرد، تمایل متفاوتی برای جمعیت‌های مختلف سلولی دارند.

اگرچه سلول‌های $CD4^+$ T هدف سلولی اصلی HIV هستند، برخی از سویه‌های HIV که دارای پروتئین Env هستند و میل بسیار زیادی برای CD4 دارند، می‌توانند ماکروفاژها را نیز آلوده کنند. به این گونه‌ها گاهی گونه‌های ماکروفاژ (M) دوست (M-tropic) گفته می‌شود. تراکم CD4



شکل ۶-۲۱. مکانیسم ورود HIV به درون یک سلول. در مدل نشان داده شده، تغییرات کنفورماسیونی متوالی در gp120 و gp41 بر اثر اتصال به CD4 آغاز می‌شوند. این تغییرات، اتصال ویروس به کمک پذیرنده (یک پذیرنده کموکاینی) و ادغام غشاهای سلولی HIV-1 و سلول میزبان را افزایش می‌دهند. پپتید الحاقی gp41 فعال شده دارای اسید آمینه‌های آبگریزی است که ورود آن را به غشای پلاسمائی سلول میزبان میانجیگری می‌کند.

در ماکروفاژها، ۲۰ برابر کمتر از سلول‌های $CD4^+$ T است و بیان سطحی CCR5 و CXCR4 در آنها نیز به طور قابل توجهی از $CD4^+$ T کمتر است.

اگرچه ویروس‌های مختلفی از نظر ژنتیکی در هر فرد آلوده وجود دارد، اما به طور معمول تنها یک سویه منفرد می‌تواند به صورت موفقیت‌آمیزی از یک فرد آلوده به فردی که در گذشته آلوده نشده منتقل گردد. ویروس منتقل شده را سویهٔ بنیان‌گذار (Founder) می‌نامند. سویه‌های بنیان‌گذار که از یک شخص به شخص دیگر منتقل می‌شوند، میل نسبتاً کمی به CD4 دارند و منحصراً از مولکول CCR5 به عنوان کمک‌پذیرنده استفاده می‌کنند. این سویه‌ها، سویه‌های T-tropic (T- دوست) می‌نامند و تقریباً ۳۰ برابر کمتر از سویه‌های M-tropic وارد ماکروفاژها می‌شوند. انتقال از فرد به فرد تقریباً همیشه فقط شامل سویه‌های T-tropic است. اهمیت CCR5 در عفونت HIV در بدن با این یافته تأیید شده است که افرادی که این پذیرنده را بر سطح سلول به علت حذف هموزیگوت ارثی در ژن CCR5 بروز نمی‌دهند، نسبت به عفونت HIV مقاوم هستند.

زمانی که ویریون HIV وارد یک سلول می‌شود، آنزیم‌های موجود در درون کمپلکس نوکلئوپروتئینی فعال می‌شوند و چرخهٔ تکثیری ویروس را آغاز می‌کنند (به شکل ۵-۲۱ نگاه کنید). نوکلئوپروتئین مرکزی ویروس متلاشی می‌شود، نسخه‌برداری از RNA ژنومی HIV به وسیلهٔ آنزیم ترانس‌کریپتاز معکوس ویروس انجام گرفته، DNA دو رشته‌ای را به وجود می‌آورد و DNA ویروسی وارد هسته می‌شود. اینتگراز ویروسی نیز وارد هسته شده و ورود DNA ویروسی به درون ژنوم سلول میزبان را کاتالیز می‌کند. شکلی از HIV DNA که با DNA سلول آمیخته شده، پروویروس (provirus) نامیده می‌شود. نسخه‌برداری از پروویروس ممکن است برای ماهها یا سالها غیرفعال باقی بماند و پروتئین‌های ویروسی یا ویریون‌های جدید تولید نکند یا میزان تولید آنها اندک باشد و به این ترتیب عفونت HIV در یک سلول می‌تواند به صورت نهفته باقی بماند. پیرامون سهم ویروس‌های نهفته در مخازن ویروسی HIV

بعداً بحث خواهد شد.

نسخه‌برداری از ژن‌های DNA آمیخته شده پروویروس به وسیلهٔ LTR که پیش از ژن‌های ساختاری ویروس واقع شده‌اند، تنظیم می‌شود و سایتوکاین‌ها و سایر محرک‌هایی که سلول‌های T و ماکروفاژها را فعال می‌کنند، نسخه‌برداری از ژن‌های ویروسی را افزایش می‌دهند. LTRها دارای توالی‌های سیگنال دهندهٔ پلی‌آدنیلاسیون، توالی پروموتر TATA box و جایگاه‌های اتصالی برای دو فاکتور نسخه‌برداری سلول میزبان یعنی NF-κB و SP1 هستند. آغاز نسخه‌برداری ژنی HIV در سلول‌های T وابسته به فعال‌شدن سلول‌های T به وسیلهٔ آنتی‌ژن یا سایتوکاین‌ها می‌باشد. برای مثال فعال‌کننده‌های پلی‌کلونال سلولهای T نظیر فیتوهماگلوتی‌نین و سایتوکاین‌هایی مانند IL-2، فاکتور نکروزدهندهٔ تومور (TNF) و لنفوتوکسین همگی بروز ژن HIV در سلول‌های T آلوده را تحریک می‌کنند؛ سایتوکاین‌های متعدد محرک ماکروفاژ شامل IFN-γ و فاکتور محرک کلنی گرانولوسیت - ماکروفاژ (GM-CSF) باعث تحریک بروز ژن HIV و تکثیر ویروس در مونوسیت‌ها و ماکروفاژهای آلوده می‌شوند. احتمالاً تحریک نسخه‌برداری ژن HIV به وسیلهٔ TCR و سایتوکاین‌ها با فعال‌شدن NF-KB و اتصال آن به توالی‌های LTR ویروسی صورت می‌گیرد. این پدیده می‌تواند در بیماری‌زائی ایدز نقش مهمی داشته باشد زیرا پاسخ طبیعی به یک میکروب در یک سلول T که به طور نهفته آلوده شده است، شاید راهی باشد که از طریق آن نهفتگی HIV خاتمه یابد و تولید ویروس شروع شود.

پروتئین Tat برای بروز ژن HIV مورد نیاز است و باعث افزایش ساخته‌شدن نسخه‌های mRNA کامل ویروسی می‌شود. حتی در صورت وجود سیگنال‌های مناسب برای آغاز نسخه‌برداری، بدون فعالیت Tat، مولکول‌های mRNA اندکی تولید می‌شوند زیرا نسخه‌برداری از ژن‌های HIV توسط RNA پلیمراز پستانداران کارائی چندانی ندارد و کمپلکس پلیمراز معمولاً پیش از تکمیل mRNA متوقف می‌شود. Tat سبب می‌شود RNA پلیمراز وابسته به DNA، به مدت کافی به صورت متصل به مولکول DNA ویروس باقی بماند تا نسخه‌برداری تکمیل شود و بنابراین mRNA ویروسی کارا تولید گردد.

بعد از اینکه نسخه‌های کامل RNA ویروسی تولید شدند و ژنهای ویروسی به صورت پروتئینها بارز گردیدند، ساخت ذرات ویروسی بالغ و عفونی آغاز می‌شود. mRNAهای کدکنندهٔ پروتئین‌های مختلف HIV از یک نسخه واحد به اندازهٔ کل ژنوم و بر اثر پدیده‌های متمایز برش و وصل مجدد حاصل می‌شوند. بروز ژن HIV را می‌توان به یک مرحلهٔ زودرس که در جریان آن ژن‌های تنظیمی بارز می‌شوند و یک مرحلهٔ دیررس که ژن‌های ساختاری بروز می‌کنند و ژنوم‌های ویروسی کامل بسته‌بندی می‌شوند، تقسیم کرد. پروتئین‌های Rev، Tat و Nef فرآورده‌های ژنی زودرس هستند که به وسیلهٔ mRANهائی که دستخوش برش و وصل مجدد کامل شده‌اند، کد می‌شوند؛ این mRNAها اندکی بعد از آلوده‌شدن سلول به بیرون از هسته حمل شده و در سیتوپلاسم به صورت پروتئین‌هائی ترجمه می‌شوند. ژن‌های دیررس شامل *env*، *gag* و *pol* می‌باشند که اجزاء ساختمانی ویروس را کد می‌کنند و بر اثر ترجمه RNAای حاصل می‌شوند که تنها دستخوش یک برش و وصل مجدد شده است یا برش و وصل مجدد در آن صورت نگرفته است. پروتئین Rev باعث آغاز سوئیچ از بروز ژنی زودرس به دیررس می‌شود و برای این منظور انتقال RNAهای ژنی دیررس را که دستخوش برش و وصل مجدد ناقص شده‌اند، به بیرون از هسته افزایش می‌دهد. فرآوردهٔ ژن *pol* پروتئین پیش‌سازی است که به طور متوالی می‌شکند تا آنزیم‌های ترانس‌کریپتاز معکوس، پروتئاز، ریبونوکلئاز و اینتگراز را به وجود آورد. همان طوری که قبلاً گفته شد، پروتئین‌های ترانس کریپتاز معکوس و اینتگراز برای تولید یک نسخهٔ DNA از RNA ژنومی ویروس و آمیخته‌شدن آن با ژنوم میزبان به صورت پروویروس مورد نیاز هستند. ژن *gag* یک پروتئین ۵۵کیلودالتونی را کد می‌کند که تحت تأثیر پروتئاز ویروسی کدشده به وسیلهٔ ژن *pol* به طور پروتئولیتیک به پروتئین کپسید p24، پروتئین ماتریکس p17، پروتئین نوکلئوکپسید p7، دومین p6 و دو پپتید فاصله گذار (spacer) به نام‌های sp1 و sp2 شکسته می‌شود. این پروتئین‌ها و پپتیدهای حاصل از gag برای تشکیل ذرات ویروسی آلوده کننده مورد نیاز هستند. فرآوردهٔ اولیهٔ ژن *env* یک گلیکوپروتئین ۱۶۰ کیلودالتونی (gp160) است و همان طوری که قبلاً شرح داده شد، به وسیلهٔ پروتئازهای سلولی در

شبکهٔ اندوپلاسمی به پروتئین‌های gp120 و gp41 شکسته می‌شود که برای اتصال HIV به سلولها مورد نیاز هستند. داروهای ضدویروسی فعلی برای درمان بیماری HIV شامل مهارکننده‌های آنزیم‌های نسخه‌بردار معکوس، پروتئاز و اینتگراز ویروسی می‌باشند.

بعد از نسخه‌برداری از ژن‌های مختلف ویروسی، **پروتئین‌های ویروسی** در سیتوپلاسم ساخته می‌شوند. سپس **تشکیل ذرات ویروسی آلوده کننده** با جمع‌شدن نسخه‌های RNA کامل از ژنوم پروویروسی در درون یک مجموعهٔ **نوکلئوپروتئینی** شروع می‌شود که شامل پروتئین‌های مرکزی ***gag*** **و آنزیم‌های** کدشده به وسیلهٔ *pol* می‌باشد و این آنزیم‌ها برای چرخهٔ بعدی آمیخته‌شدن مورد نیاز هستند. در مرحلهٔ بعد، این کمپلکس نوکلئوپروتئینی از طریق فرآیند جوانه‌زدن از غشای پلاسمائی سلول آزاد می‌گردد، در حالی که **گلیکوپروتئین‌های** Env و میزبان را به صورت جزئی از **پوشش** خود دربر می‌گیرد. همانطوری که در قسمت بعدی شرح داده خواهد شد، سرعت تولید ویروس می‌تواند به اندازه‌ای بالا رود که سبب مرگ سلول شود.

پاتوژنز عفونت HIV و ایدز (AIDS)

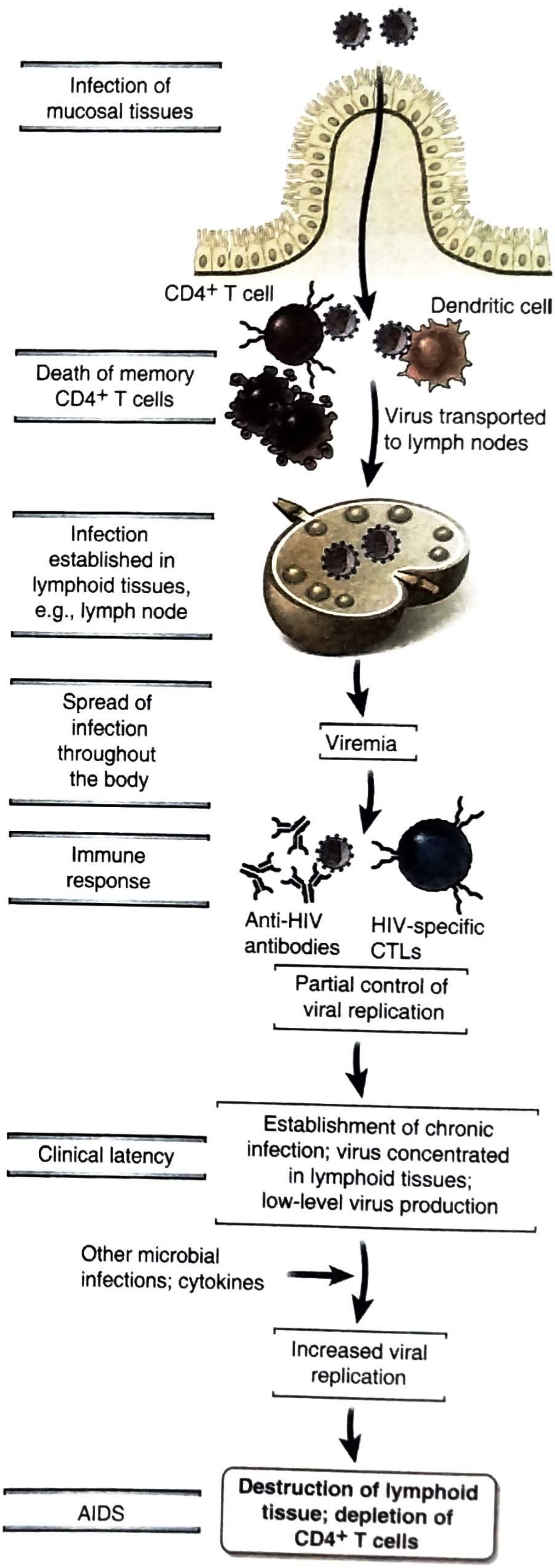
بیماری HIV با عفونت حاد شروع می‌شود و تنها به طور نسبی توسط پاسخ ایمنی میزبان کنترل می‌گردد و به سمت عفونت مزمن و فراگیر بافت‌های لنفاوی محیطی پیشرفت می‌کند (شکل ۷-۲۱). ویروس به طور تیپیک از راه اپی‌تلیوم مخاطی وارد می‌شود. وقایع بعدی در عفونت به چندین مرحله (فاز) تقسیم می‌شوند.

عفونت حاد (اولیه) با عفونت سلول‌های $T\ CD4^+$ فعال‌شده موجود در بافت‌های لنفاوی مخاطی و مرگ بسیاری از سلول‌های $TCD4^+$ آلوده مشخص می‌شود. تعداد زیادی از سلول‌های خاطره و فعال $CD4^+$ T در درجهٔ اول در سایت‌های مخاطی ساکن هستند و می‌توانند به HIV آلوده شوند. در عرض ۲ تا ۴ هفته بعد از عفونت، اکثر سلول‌های $CD4^+$ T مخاطی ممکن است تخریب شده باشند.

عبور از مرحله حاد به مرحله مزمن عفونت با انتشار ویروس، ویرمی و گسترش پاسخ‌های ایمنی میزبان همراه می‌شود. سلول‌های دندریتیک موجود در اپی‌تلیوم، در محل‌های ورود ویروس، آن را به دام می‌اندازند و سپس به گره‌های لنفی مهاجرت می‌کنند. سلولهای دندریتیک دارای پروتئینی با دومین لکتین اتصال‌یابنده به مانوز به نام DC-SIGN بر سطح خود هستند که در اتصال به پوشش HIV، انتقال ویروس، و میانجی‌گری آلوده‌سازی سلول‌های $CD4^+$ T نقش مهمی ایفا می‌کند. در بافت‌های لنفاوی، سلول‌های دندریتیک می‌توانند از طریق تماس مستقیم سلول - سلول باعث انتقال HIV به سلول‌های $CD4^+$ T می‌شوند. در عرض چندین روز بعد از نخستین برخورد با HIV، می‌توان تکثیر ویروس در گره‌های لنفی و بافت‌های لنفاوی روده را مشاهده کرد. این تکثیر منجر به ویرمی می‌شود که در جریان آن، تعداد بسیار زیادی از ذرات HIV در خون بیمار وجود دارند و نیز همراه با یک سندرم HIV حاد می‌باشد که با علائم و نشانه‌های غیراختصاصی متعدد و معمول در سایر عفونت‌های ویروسی مشخص می‌شود (در قسمت بعدی شرح داده شده است). ویرمی به ویروس امکان می‌دهد تا در سرتاسر بدن انتشار یابد و سلول‌های T یاریگر، ماکروفاژها و سلول‌های دندریتیک را در بافت‌های لنفاوی محیطی آلوده کند. با انتشار عفونت HIV، سیستم ایمنی آداپتیو باعث به‌وجودآمدن هر دو پاسخ‌های ایمنی هومورال و سلولی در برابر آنتی‌ژن‌های ویروسی می‌شود که در قسمت بعدی شرح داده خواهند شد. این پاسخ‌های ایمنی، عفونت و تولید ویروس را به طور نسبی کنترل می‌کنند و این کنترل سبب می‌شود ۱۲ هفته بعد از برخورد اولیه، ویرمی کاهش یابد.

در مرحله بعدی، یعنی در فاز مزمن بیماری، گره‌های لنفی، طحال و دستگاه‌گوارش محل تکثیر دائمی HIV و تخریب سلولی هستند (به شکل ۷-۲۱ نگاه کنید). در جریان این مرحله از بیماری، سیستم ایمنی در مقابله با عفونت‌های ایجادشده توسط بیشتر میکروب‌های فرصت‌طلب، متعهد است و تظاهرات بالینی عفونت HIV وجود ندارند یا بسیار ناچیز می‌باشند. بنابراین، این مرحله از بیماری HIV را مرحلهٔ نهفتهٔ بالینی (clinical latency period) می‌نامند. اگرچه اکثریت سلول‌های T خون محیطی حاوی ویروس نیستند، با این حال، تخریب سلول‌های $CD4^+$ T در بافت‌های لنفاوی به طور دائم در مرحله نهفته ادامه می‌یابد و تعداد سلول‌های $CD4^+$ T خون محیطی به

شکل ۷-۲۱. پیشرفت عفونت HIV. پیشرفت عفونت HIV با انتشار پیشروندهٔ ویروس از ناحیهٔ عفونت اولیه به بافت‌های لنفاوی سرتاسر بدن مرتبط می‌باشند. پاسخ ایمنی میزبان، عفونت حاد را به طور موقتی کنترل می‌کند ولی نمی‌تواند جلوی آلوده‌شدن مزمن سلول‌ها را در بافت‌های لنفاوی بگیرد. تحریکات سایتوکاینی القاءشده توسط سایر میکروب‌ها باعث افزایش تولید HIV و پیشرفت به سمت ایدز می‌گردد.

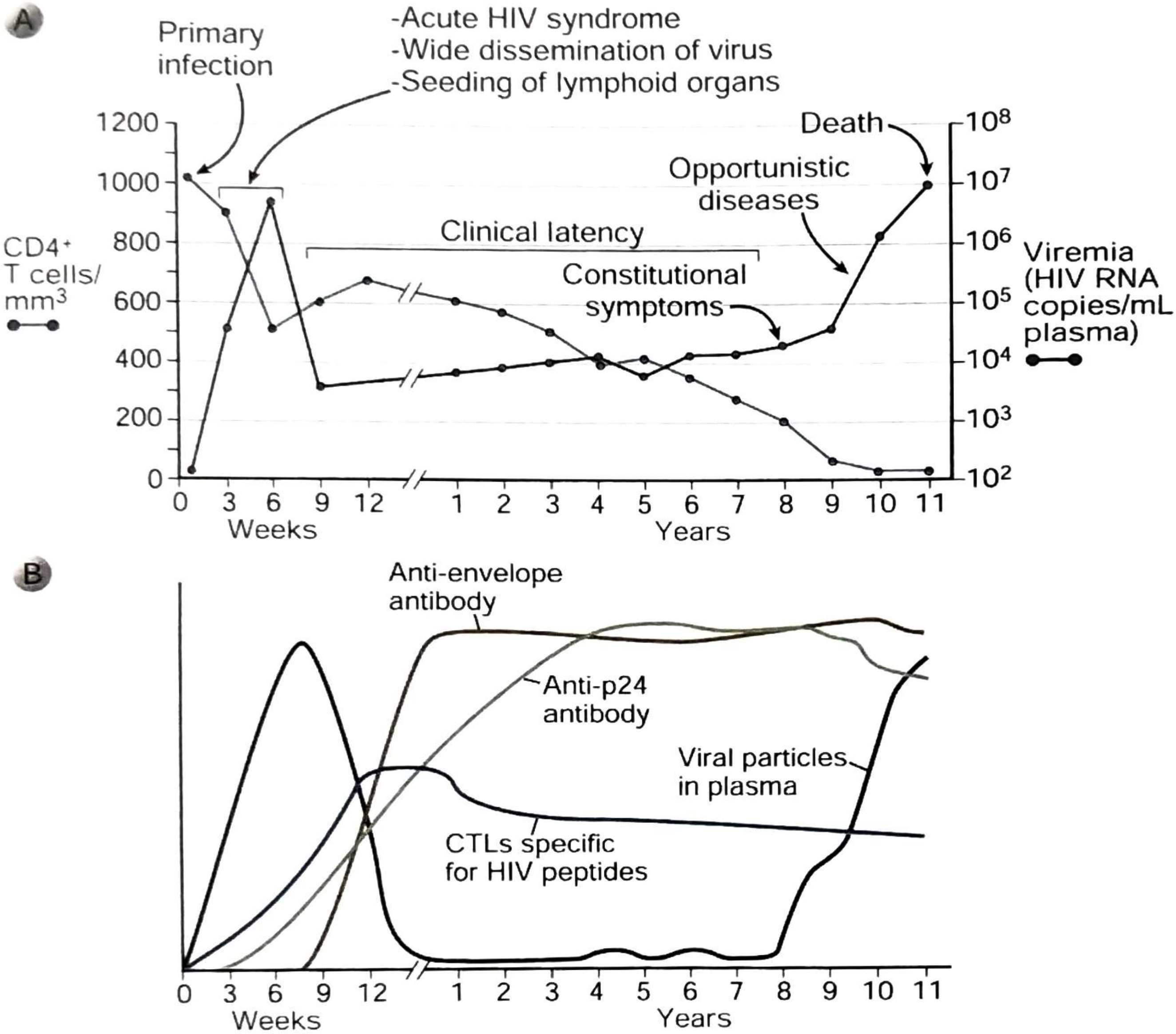


طور تدریجی کاهش می‌یابد (شکل ۸-۲۱). در حالت طبیعی، بیش از ۹۰٪ از تعداد تقریبی 10^{12} عدد سلول T بدن، در بافت‌های لنفاوی محیطی و مخاطی یافت می‌شوند و تخمین زده می‌شود که HIV روزانه تا $1-2\times10^{9}$ سلول $CD4^+$ T را از بین می‌برد. در مراحل اولیهٔ بیماری، فرد همچنان به تولید سلول‌های $CD4^+$ T جدید ادامه می‌دهد و در نتیجه سلول‌های $CD4^+$ T موجود در گردش خون به همان سرعتی که تخریب می‌شوند، جایگزین می‌گردند. در این مرحله، تا ۱۰٪ سلولهای $CD4^+$ T در اندام‌های لنفاوی آلوده شده‌اند ولی تعداد سلولهای $CD4^+$ T گردشی که در هر زمان خاص آلوده هستند، ممکن است کمتر از ۰/۱٪ کل سلولهای $CD4^+$ T فرد باشد. بالاخره، در طی چندین سال، چرخه‌های پیوستهٔ آلودگی به ویروس، مرگ سلول T و آلودگی جدید منجر به از دست رفتن قابل ملاحظه سلولهای $CD4^+$ T در بافتهای لنفاوی و گردش خون می‌شوند.

مکانیسم‌های نقص ایمنی ناشی از HIV

عفونت HIV در نهایت منجر به اختلال عملکرد سیستم‌های ایمنی آداپتیو و ذاتی می‌شود. شاخص‌ترین نقایص در ایمنی سلولی بوده و می‌تواند اساساً ناشی از تخریب سلول‌های $CD4^+$ T باشد. به نظر می‌رسد هر دو سلول‌های $CD4^+$ T آلوده و احتمالاً غیرآلوده از دست بروند.

کاهش سلول‌های $CD4^+$ T در افراد آلوده به HIV، به طور عمده ناشی از اثرات مستقیم آلودگی این سلول‌ها با HIV می‌باشد. مرگ سلولهای $CD4^+$ T همراه با تولید ویروس در سلولهای آلوده اتفاق می‌افتد و احتمالاً علت اصلی کاهش تعداد این سلولها می‌باشد. اثرات سمی مستقیم متعددی از HIV بر روی سلول‌های $CD4^+$ آلوده شرح داده شده‌اند.



شکل ۸–۲۱. سیر بالینی بیماری HIV. A. ویرمی پلاسما، شمارش سلول‌های $CD4^+$ T خون محیطی و مراحل بالینی بیماری. در حدود ۱۲ هفته بعد از عفونت، ویروس با منشاء خونی (ویرمی پلاسما) به میزان بسیار پائینی کاهش می‌یابد (تنها با آزمایشات حساسی که بر اساس واکنش زنجیره‌ای پلیمراز و با استفاده از آنزیم نسخه‌بردار معکوس انجام می‌گیرند، قابل ردیابی می‌باشد) و برای چندین سال به همین ترتیب باقی می‌ماند. با وجود این، تعداد سلول‌های $CD4^+$ T در این دورهٔ نهفته بالینی به طور پیوسته کاهش می‌یابد که دلیل آن همانند سازی فعال ویروس و آلودگی سلول‌های T در گره‌های لنفی می‌باشد. زمانی که تعداد سلول‌های $CD4^+$ T به کمتر از یک حد بحرانی (تقریباً $۲۰۰/mm^3$) برسد، احتمال ابتلاء به عفونت و سایر عوارض بالینی ایدز افزایش می‌یابد. **B.** پاسخ ایمنی در برابر عفونت HIV. ۲ تا ۳ هفته بعد از عفونت اولیه، یک پاسخ CTL در برابر HIV قابل تشخیص است که در هفتهٔ ۱۲–۹ به حداکثر خود می‌رسد. در این مدت، تکثیر شدید کلون‌های سلول‌های $CD8^+$ T اختصاصی ویروس اتفاق می‌افتد و در هفتهٔ ۱۲، تا ۱۰٪ CTLهای بیمار برای HIV ویژگی دارند. در هفتهٔ ۱۲، پاسخ ایمنی هومورال در برابر HIV به حداکثر خود می‌رسد.

- فرآیند تولید ویروس، همراه با بروز gp41 در غشای پلاسمائی و جوانه‌زدن ذرات ویروسی، ممکن است منجر به افزایش نفوذپذیری غشای پلاسمائی و ورود مقادیر کشندهٔ کلسیم گردد، که باعث القاء آپوپتوزیس یا لیز اسمزی سلول به دلیل هجوم آب به داخل سلول می‌شود.
- تولید ویروس می‌تواند با ساخت پروتئینهای سلولی تداخل نماید و موجب مرگ سلول شود.

علاوه بر القای مرگ سلول‌های $T\ CD4^+$ آلوده شده به واسطه ویروس، مکانیسم‌های دیگری برای تخلیه و تخریب سلول‌های آلوده به HIV پیشنهاد می‌گردد. یکی از مکانیسم‌ها، مربوط به فعال‌شدن مزمن سلول‌های غیرعفونی با عفونت‌هایی که در بیماران با HIV شایع هستند و همچنین تولید سایتوکاین در پاسخ به این عفونت‌ها در HIV می‌باشد. به دنبال فعال‌شدن مزمن سلولهای T، ممکن است این سلول‌ها، مستعد آپوپتوزیس شوند. مسیر مولکولی درگیر در این نوع مرگ سلولی ناشی از فعال‌شدن خصوصاً در زمینهٔ HIV (عموماً، بسیاری از سلول‌های $CD4^+$ T فعال شده خصوصاً سلول‌های Th1 به واسطهٔ اتصالات FASL-FAS از بین می‌روند)، تاکنون شناخته نشده است. مرگ آپوپتوتیک لنفوسیتهای فعال‌شده می‌تواند نشان‌دهندهٔ این یافته باشد که کاهش سلولهای T تا حدود زیادی بر تعداد سلولهای آلوده به HIV برتری پیدا می‌کند. همان‌گونه که قبلاً اشاره شد CTLهای اختصاصی HIV در بسیاری از بیماران مبتلا به ایدز وجود دارند و می‌توانند سلول‌های $CD4^+$ T آلوده را از بین ببرند و برخی سلول‌های آلوده نیز احتمالاً به واسطهٔ پیروپتوز از بین بروند. علاوه بر این، آنتی‌بادی‌های ضد پروتئین‌های پوششی HIV به سلول‌های $CD4^+$ T آلوده به HIV اتصال یافته و آنها را مورد هدف سایتوتوکسی‌سیتهٔ سلولی با واسطهٔ آنتی‌بادی (ADCC) قرار می‌دهند. gp120 به CD4 تازه ساخته‌شده در درون سلول متصل می‌شود و از روند پردازش طبیعی پروتئینها در شبکهٔ اندوپلاسمی جلوگیری می‌کند و باعث مهار بروز سطحی CD4 می‌شود و سلولها توانایی پاسخ‌دهی به تحریک آنتی‌ژنی را از دست می‌دهند. نقش نسبی این مکانیسم‌های غیر مستقیم در حذف سلول‌های $CD4^+$ T در بیماران آلوده به HIV نامشخص بوده و مورد تناقص می‌باشد.

نقایص عملکردی در سیستم ایمنی افراد آلوده به HIV، نقص ایمنی ناشی از حذف سلول‌های $TCD4^+$ را تشدید می‌کند. این نقایص عملکردی، شامل کاهش پاسخ‌های سلول T به آنتی‌ژن‌ها و پاسخ‌های ایمنی هومورال غیرخنثی کننده و با شدت کمتر می‌باشد. با این که حتی ممکن است سطح Ig سرمی افزایش یافته باشد. نقایص ممکن است ناشی از اثرات مستقیم عفونت HIV بر سلول‌های $CD4^+$ T باشند، نظیر اثرات gp120 محلول آزادشده از سلول‌های آلوده که به سلول‌های غیر آلوده متصل می‌شود. برای نمونه، CD4 متصل به gp120 نمی‌توانند با مولکول‌های MHC کلاس II بر سطح APCها وارد واکنش شود و در نتیجه پاسخ‌های سلول T در برابر آنتی‌ژن‌ها مهار می‌شوند. همچنین، اتصال gp120 به CD4 سیگنال‌هائی جهت کاهش تنظیمی عملکرد سلول‌های T یاریگر ارسال می‌کند. بعضی مطالعات نشان می‌دهند که در بیماران آلوده به HIV، تعداد سلول‌های T تنظیمی $CD4^+\ CD25^+$ افزایش می‌یابد، ولی تاکنون مشخص نشده است که این یافته وجود دارد یا این که این سلول‌ها در واقع در ایجاد ایمنی معیوب، شرکت می‌کنند.

ماکروفاژها، سلول‌های دندریتیک و سلول‌های دندریتی فولیکولی (FDC) ممکن است به وسیلهٔ HIV آلوده شده یا صدمه ببینند و اختلالات آنها در پیشرفت نقص ایمنی مشارکت می‌نمایند.

- گرچه ماکروفاژها مستعد عفونت با HIV می‌باشند اما به اثرات سایتوپاتیک ویروس HIV نسبتاً مقاوم می‌باشند. ماکروفاژها ممکن است از طریق مسیر مستقل از gp120/gp41 نظیر فاگوسیتوز سایر سلول‌های آلوده یا اندوسیتوز ویریون‌های HIV پوشیده شده از آنتی‌بادی با واسطهٔ پذیرندهٔ Fc نیز آلوده شوند. چون ماکروفاژها به وسیلهٔ ویروس آلوده می‌شوند ولی معمولاً توسط HIV کشته نمی‌شوند، در نتیجه به صورت مخزن ویروس در می‌آیند. درحقیقت، در بسیاری از بافت‌های بیماران مبتلا به ایدز به ویژه مغز، مقدار HIV موجود در ماکروفاژها بسیار زیادتر از ویروس موجود در سلولهای T می‌باشد. اعمال عرضهٔ آنتی‌ژن و ترشح سایتوکاین در ماکروفاژهای آلوده به HIV نیز ممکن است دچار اختلال شده باشند.
- سلول‌های دندریتیک نیز می‌توانند HIV را به دام انداخته و لذا می‌توانند به وسیلهٔ HIV آلوده می‌شوند. سلول‌های دندریتیک همانند ماکروفاژها مستقیماً توسط عفونت HIV آسیب نمی‌بینند. با این حال، این سلول‌ها در جریان روند عرضهٔ آنتی‌ژن، تماس نزدیکی با سلول‌های T دست‌نخورده برقرار می‌کنند. تصور می‌شود

که **سلول‌های دندریتیک** در حین تماس با سلول‌های T دست‌نخورده، آنها را آلوده می‌کنند و این روش می‌تواند مسیری برای گسترش عفونت به شمار رود.

- **سلول‌های دندریتیک فولیکولار** (FDCs) در مراکز زایگر گره‌های لنفی و طحال مقادیر زیادی HIV را بر سطوح گستردهٔ خود به دام می‌اندازند و این عمل را تا حدودی از طریق اتصال با واسطهٔ پذیرندهٔ Fc به ویروس پوشیده شده از آنتی‌بادی انجام می‌دهند. اگرچه FDCها به طور مؤثری آلوده نمی‌شوند، ولی حداقل از دو طریق در بیماریزائی نقص ایمنی وابسته به HIV شرکت می‌کنند. اول، سطح FDC مخزنی برای HIV است که می‌تواند ماکروفاژها و سلول‌های $CD4^+$ T را در گره‌های لنفی آلوده نماید. دوم، اعمال طبیعی FDCها در پاسخ‌های ایمنی مختل می‌شوند و بالاخره توسط ویروس از بین می‌روند. اگرچه مکانیسم‌های مرگ القاءشده توسط HIV در FDCها شناخته نشده است ولی نتیجهٔ کلی از بین‌رفتن شبکهٔ FDC در گره‌های لنفی و طحال، به هم‌خوردن ساختار عملکردی سیستم لنفاوی محیطی می‌باشد. سلول‌های Tfh در مراکز زایا احتمالاً به مخازنی برای ویروس HIV تبدیل شوند که در ادامه بحث خواهیم کرد.

مخازن HIV و ترن‌اور (turnover) ویروس

ویروس موجود در خون بیماران به طور عمده توسط سلول‌های $CD4^+$ T آلوده که عمر کوتاهی دارند و به میزان کمتر به وسیله سایر سلولهای آلوده تولید می‌شود. سه مرحلهٔ کاهش در ویرمی پلاسما در بیماران درمان شده با داروهای ضد رتروویروس مشاهده شده یا بر اساس مدل‌سازی ریاضی پیش‌بینی شده است و این منحنی‌های کاهش برای تخمین انتشار HIV در مخازن سلولی مختلف به کار رفته‌اند. به نظر می‌رسد بیش از ۹۰ درصد ویروس پلاسما به وسیله سلول‌های T فعال و خاطره $CD4^+$ که منبع اصلی ویروس در افراد آلوده می‌باشند، تولید می‌شود. تقریباً $\frac{۲}{۳}$ مخازن ویروس HIV در سیستم ایمنی مخاطی، عمدتاً در دستگاه گوارش، و حدود $\frac{۱}{۳}$ در غدد لنفاوی وجود دارد. اگرچه تلاش‌های زیادی برای افزایش ایمنی افراد و پاکسازی کامل ویروس در افراد آلوده در حال انجام است (که اغلب به عنوان درمان HIV شناخته می‌شوند)، ولی ماندگاری مخازن ویروس HIV به عنوان عامل گیج کننده محسوب می‌گردد. بسیاری از ویروس‌های نهفته در مخازن ویروسی به طور نسبی از دسترسی سیستم ایمنی میزبان به دور می‌باشند. فرض بر این است که ویروس‌های نهفته در سلول‌های Tfh در مناطق روشن مراکز زایگر از دسترس سلول‌های $CD8^+$ T سایتوتوکسیک در امان باشند. برخی از ویروس‌های پلاسما احتمالاً توسط ماکروفاژها تولید می‌شوند که ترن‌اور پایین‌تری دارند (نیمه عمری در حدود ۲ هفته). چنین فرض می‌شود که مقدار اندکی از ویروس، شاید به میزان ۱٪، در سلول‌های T خاطره‌ای آلوده، به صورت نهفته وجود دارند. به علت عمر طولانی سلول‌های خاطره‌ای، حتی اگر تمام چرخه‌های جدید عفونت متوقف شوند، ده‌ها سال طول می‌کشد تا این منبع ویروسی حذف شود.

تظاهرات بالینی بیماری HIV

حجم وسیعی از اطلاعات درباره اپیدمیولوژی و سیر بالینی عفونت HIV به دست آمده است. از آنجا که درمان دارویی علیه رتروویروس در حال پیشرفت است، بسیاری از تظاهرات بالینی در حال تغییر است. در قسمت بعدی، تظاهرات کلاسیک عفونت HIV را شرح می‌دهیم و در زمان مناسب، به تابلوهای در حال تغییر آن، می‌پردازیم.

انتقال HIV و اپیدمیولوژی ایدز

ویروس به سه طریق اصلی از یک فرد به دیگری منتقل می‌شود:

- ***تماس نزدیک جنسی*** بین زوج‌های غیر هم‌جنس‌باز (شایع‌ترین روش انتقال در آفریقا و آسیا است) یا بین دو مرد که با یکدیگر سکس دارند، متداول‌ترین راه انتقال می‌باشد. در نواحی صحرایی آفریقا که میزان عفونت از تمام نقاط دنیا بیشتر است (هر روز تقریباً چندین هزار مورد جدید شناسایی می‌شود)، بیش از نیمی از افراد آلوده، زنان هستند.
- ***انتقال HIV از مادر به کودک*** مسئول قسمت اعظم موارد ایدز در کودکان می‌باشد. این نوع انتقال به طور عمده در رحم یا در حین زایمان اتفاق می‌افتد، اگرچه

انتقال از طریق شیر پستان نیز امکان‌پذیر است.

- ***تزریق خون یا فرآورده‌های خونی آلوده به یک گیرنده***، همچنین یک راه متداول انتقال HIV است. استفاده از سوزن‌های مشترک به وسیلهٔ مصرف‌کنندگان مواد مخدر تزریقی شایعترین شکل این نوع انتقال می‌باشد. HIV می‌تواند برای مدت ۶ هفته در سر سرنگ مصرف شدهٔ آلوده در شرایط آب و هوایی معتدل به صورت عفونی باقی بماند. با پیشرفت روش‌های غربالگری روتین آزمایشگاهی، انتقال خون یا فرآورده‌های خونی بخش ناچیزی از آلودگی‌های HIV را از نظر بالینی تشکیل می‌دهد.

سیر بالینی عفونت HIV

با اندازه‌گیری مقدار ویروس در پلاسمای بیمار و نیز شمارش سلول‌های $CD4^+$ T خون، می‌توان سیر بیماری HIV را پیگیری نمود (به شکل ۸–۲۱ نگاه کنید). ۳ فاز از بیماری شناخته شده است.

- ***مرحله حاد***، که سندرم HIV حاد نیز نامیده می‌شود، مرحله ویرمی است که با تظاهرات غیراختصاصی عفونت، مشخص می‌شود. به طور معمول، این مرحله در ۵۰٪ تا ۷۰٪ بالغین آلوده، ۳ تا ۶ هفته بعد از عفونت، ایجاد می‌شود. در این مرحله یک افزایش نیزه‌ای (spike) در تعداد ویروس‌های پلاسما و کاهش نسبتاً کم تعداد سلول‌های $CD4^+$ T به وجود می‌آید ولی تعداد سلول‌های $CD4^+$ T خون اغلب به حد نرمال برمی‌گردد. با این وجود، در بسیاری از بیماران، عفونت مخفی است و هیچ نشانه‌ای وجود ندارد.
- ***مرحله مزمن از دوره کمون بالینی*** ممکن است چندین سال ادامه پیدا کند. در طول این مدت، ویروس داخل بافت‌های لنفاوی می‌ماند و از دست‌رفتن سلول‌های $CD4^+$ T، از طریق جایگزین‌شدن از پیش‌تازها، اصلاح می‌شود. بیماران بدون علامت هستند و یا از عفونت‌های خفیف رنج می‌برند. در طی ۲ تا ۶ ماه بعد از عفونت، غلظت ویروس‌های پلاسما در یک نقطه (set point) ویژه‌ای ثابت می‌ماند که در میان بیماران مختلف، متفاوت است. سطح این نقطه تنظیمی و تعداد

جدول ۷–۲۱. تظاهرات بالینی عفونت HIV

مرحلهٔ بیماری	تظاهرات بالینی
بیماری HIV حاد	تب، سردرد، گلودرد همراه با فارنژیت، لنفادنوپاتی ژنرالیزه، بثورات جلدی
مرحلهٔ نهفتهٔ بالینی	کاهش تعداد سلولهای T $CD4^+$ خون
ایدز	عفونتهای فرصت‌طلب: پروتوزوآ (توکسوپلاسما، کریپتوسپوریدیوم) باکتریها (مایکوباکتریوم اویوم، نوکاردیا، سالمونلا) قارچها (کاندیدا، کریپتوکوکوس نئوفورمنس، کوکسیدیوئید ایمیتیس، هیستوپلاسما کپسولاتوم، پنوموسیستیس) ویروسها (سایتومگالوویروس، هرپس سیمپلکس، واریسلا – زوستر) تومورها لنفومها (شامل لنفوم سلول B وابسته به EBV) سارکوم کاپوزی کارسینوم گردن رحم نقایص عصبی‌شناختی سندرم تحلیل بدنی (wasting syndrome)

سلول‌های $CD4^+$ T خون، می‌توانند به خوبی پیشرفت بیماری را از لحاظ بالینی پیش‌بینی کنند. همچنان که بیماری پیشرفت می‌کند، بیماران مستعد عفونت‌های دیگر می‌شوند و پاسخ‌های ایمنی به این عفونت‌ها می‌تواند تولید HIV را تحریک کند و تخریب بافت‌های لنفاوی را تسریع کند. همان طور که قبلاً بحث شد محرک‌هایی که سبب فعال‌شدن سلول‌های T آلوده می‌شوند نظیر آنتی‌ژن‌ها و سایتوکاین‌های مختلف می‌توانند نسخه‌برداری از ژن HIV را افزایش دهند. سایتوکاین‌هایی مانند TNF که توسط سیستم ایمنی ذاتی در پاسخ به عفونت‌های میکروبی تولید می‌شوند به ویژه در بالابردن تولید HIV مؤثر هستند. بنابراین سیستم ایمنی در همان حال که تلاش می‌کند تا سایر میکروب‌ها را ریشه‌کن کند، سبب تخریب خود به وسیله

HIV می‌شود. مثال غم‌انگیز از چیزی که آن را انهدام از درون می‌نامند.

- ***زمانی که تعداد سلول‌های $TCD4^+$ خون به پائین‌تر از $۲۰۰/mm^3$ رسید، بیماری HIV به مرحلهٔ نهائی خود یعنی ایدز وارد می‌شود.*** ویرمی HIV به طور قابل ملاحظه‌ای افزایش می‌یابد چون تکثیر ویروس در سایر مخازن آن (غیر از T) به صورت کنترل‌نشده بالا می‌رود. بیماران مبتلا به ایدز از مجموعه‌ای از عفونت‌های فرصت‌طلب، بدخیمی‌ها، کاشکسی (سندرم تحلیل بدنی HIV)، نارسائی کلیوی (نفروپاتی HIV) و بیماری CNS (انسفالوپاتی ایدز که امروزه تحت عنوان نقایص نورودژنراتیو وابسته به HIV یا HAND شناخته می‌شود) رنج می‌برند (به جدول ۷–۲۱ نگاه کنید). چون سلول‌های T یاریگر $CD4^+$ برای ایجاد پاسخ‌های ایمنی سلولی و هومورال در برابر میکروب‌های مختلف مورد نیاز هستند، در نتیجه کاهش آنها دلیل اصلی افزایش استعداد ابتلاء به عفونت‌های متعدد در بیماران مبتلا به ایدز محسوب می‌شود. علاوه بر این، بسیاری از تومورها در بیماران مبتلا به ایدز دلیل ویروسی دارند و شیوع آنها در این بیماران نشان‌دهندهٔ ناتوانی بیماران آلوده به HIV در ایجاد پاسخ ایمنی مؤثر بر علیه ویروس‌های سرطان‌زا می‌باشد. کاشکسی غالباً در بیماران مبتلا به بیماری‌های التهابی مزمن دیده می‌شود و نشان دهندهٔ مجموعه‌ای از اثرات سایتوکاین‌های التهابی (مانند TNF) بر روی اشتها و متابولیسم می‌باشد. بیماری CNS در ایدز احتمالاً ناشی از آسیب عصبی توسط ویروس یا پروتئین‌های ویروسی رهاشده مانند gp120 و Tat و نیز اثرات سایتوکاین‌های آزادشده توسط سلول‌های میکروگلیال آلوده می‌باشد.

اگرچه برای اکثر موارد شدید بیماری، این خلاصه از سیر بالینی، صادق است، میزان پیشرفت به سمت بیماری بسیار متغیر است و بعضی افراد برای مدت طولانی پیشرفتی به سمت بیماری ندارند. مکانیسم‌های احتمالی در این عدم پیشرفت بعداً شرح داده می‌شود. به گونه‌ای مهم، درمان ضد ویروسی که امروزه به خوبی در دسترس است، سیر بیماری را تغییر داده، بروز عفونت‌های فرصت‌طلب (مانند پنوموسیستیس) و تومورها (نظیر سارکوم کاپوزی) را به طور قابل ملاحظه‌ای کاهش داده است.

پاسخ‌های ایمنی در برابر HIV

پاسخ ایمنی ذاتی به HIV و فاکتورهای محدود کنندهٔ میزبان

فاکتورهای محدود کننده میزبان، عفونت ویروسی را مهار می‌کند ولی بسیاری از پروتئین‌های ویروسی جهت مقابله با اثرات فاکتورهای محدود کننده تکامل یافته‌اند. فاکتورهای محدود کننده میزبان در پاسخ‌های ایمنی ذاتی به HIV در اکثر متون به بهترین وجه توصیف شده‌اند. HIV از طریق تعدادی از مولکول‌های شناسایی کننده الگو شامل TLRها و RIG-1 شناسایی می‌شوند. دو حسگر کلیدی برای تشخیص فراورده‌های حاصل از نسخه‌برداری معکوس ویروسی در اوایل عفونت پروتئین ۱۶ قابل القاء با اینترفرون (IFI16) و سنتاز Cyclic GMP-AMP (cGAS) می‌باشند و هر دو در فصل ۴ توضیح داده شده‌اند. IFI16 می‌توانند به cDNA حاصل از HIV متصل شده و از طریق آداپتور STING، پروتئین کیناز TBK1 و فاکتورهای نسخه‌برداری IRF3 و IRF7 سیگنال‌رسانی کند. این سیگنال‌رسانی تولید اینترفرون تیپ ۱ و بیان فاکتورهای محدودکنندهٔ میزبان نظیر ApoBEC3، $TRIM5\alpha$، SAMHD1 و tetherin را القاء می‌کند. همگی بعداً شرح داده شده می‌شوند.

tetherin از فاکتورهای میزبان است که از آزادسازی ویریون از سلول‌های خاصی جلوگیری می‌کند. این مولکول از تجمع برخی ویروس‌های خاص نظیر HIV جلوگیری می‌کند و این مهار جوانه‌زدن می‌تواند به واسطهٔ پروتئین VPU در HIV ممانعت گردد. سلول‌های میزبان یک سری فاکتورهای محدود کننده خاص نظیر **پروتئین ApoBEC3** (apolipoprotein B mRNA editing enzyme catalytic polypeptide like 3) را درون ذرات ویروسی ادغام می‌کنند. این پروتئین یک سیتیدین دآمیناز است که در سلول‌های آلوده در تکثیر ویروس تداخل ایجاد می‌کند. پروتئین Vif در HIV با هدف قراردادن پروتئین ApoBEC3 برای یوبی‌کوئیتینه شدن و تخریب پروتئازومی، نهایتاً افزایش تکثیر ویروس را باعث می‌شوند. در سلول‌های آلوده، یک فاکتور مهم محدودکنندهٔ میزبان، $TRIM5\alpha$، عضوی از

TRIM (tripartite motif) از خانوادهٔ لیگاز E3 یوبی‌کوئیتین می‌باشد. TRIM5α با پروتئین‌های کپسید ویروس تعامل برقرار می‌کند و باعث از دست رفتن پوشش ویروس قبل از بلوغ آن و تخریب پروتئازومی ساختارهای ترانس‌کریپتاز معکوس ویروس می‌گردد. همچنین می‌تواند ترانس‌لوکاسیون هسته‌ای ساختارهای پیش‌ادغامی ویروس را بلوکه کند. SAMHD1 (SAM domain and HD domain 1) یک آنزیم میزبان است که دزوکسی‌نوکلئوزید تری‌فسفات داخل سلولی را هیدرولیز و انباشته می‌کند و بنابراین از سنتز DNA ویروس از طریق ترانس‌کریپتاز معکوس ممانعت می‌کند. گونه‌های ویروسی HIV-2 پروتئینی به نام Vpx تولید می‌کند که فعالیت SAMHD1 را مهار می‌کند.

بسیاری از پاسخ‌های ایمنی ذاتی به HIV شرح داده شده‌اند که شامل تولید پپتیدهای ضد میکروبی (دیفنسین) و فعال‌شدن سلول‌های NK، سلول‌های دندریتیک (به ویژه سلول‌های دندریتیک پلاسما سیتوئیدی تولید کننده اینترفرون‌های تیپ ۱) و سیستم کمپلمان می‌باشند.

پاسخ‌های ایمنی آداپتیو به HIV

پاسخ‌های ایمنی هومورال و سلولی اختصاصی HIV پس از عفونت گسترش می‌یابند اما عموماً حفاظت محدودی ایجاد می‌کنند. پاسخ ایمنی اولیه به عفونت HIV در اصل شبیه پاسخ ایمنی به سایر ویروس‌ها است و جهت پاکسازی عمدهٔ ویروس‌های موجود در خون و سلول‌های T گردشی به کار گرفته می‌شود. با این حال واضح است که این پاسخ‌های ایمنی در ریشه‌کنی HIV ناتوان است و عفونت سرانجام بر سیستم ایمنی فرد غلبه می‌کند. علیرغم کارایی ضعیف پاسخ‌های ایمنی ضد ویروسی، شناسایی آنها به سه دلیل مهم است. ابتدا، پاسخ‌های ایمنی ممکن است برای میزبان مضر باشد. برای مثال، با تحریک برداشت ویروس‌هایی که اوپسونیزه شده‌اند به درون سلول‌های آلوده نشده، از طریق اندوسیتوز با واسطهٔ پذیرنده Fc. دوم، آنتی‌بادی‌های به وجود آمده علیه HIV، مارکرهای تشخیصی عفونت HIV هستند که برای طیف وسیعی از تست‌های غربالگری به کار می‌روند. سوم، طراحی واکسن مؤثر برای ایمونیزاسیون علیه HIV که نیاز به دانش و شناخت پاسخ‌های سیستم ایمنی دارد و عموماً محافظت کننده باشند (در ارتباط با حفاظت).

پاسخ ایمنی آداپتیو اولیه در برابر عفونت HIV با گسترش شدید سلول‌های $CD8^+$ T مشخص می‌شود که برای پپتیدهای HIV اختصاصی هستند. در عفونت حاد، تقریباً ۱۰٪ یا تعداد بیشتری از سلول‌های $CD8^+$ T در گردش برای gag و سایر پروتئین‌های ویروس HIV اختصاصی هستند. این CTLها، عفونت را در مرحله اولیه کنترل می‌کنند (به شکل ۸–۲۱ نگاه کنید)، ولی در نهایت، به علت سرعت فرار ویروس‌های موتانت (سویه‌های با آنتی‌ژن‌های موتاسیون یافته)، این سلول‌ها ناکارآمد می‌باشند. سلول‌های T $CD4^+$ هم به ویروس‌ها پاسخ می‌دهند و این سلول‌های T $CD4^+$ می‌توانند در کنترل ویروسی از راه‌های مختلف شرکت کنند. پاسخ T $CD4^+$ مؤثر به عنوان منبع کمک برای ساخت سلول‌های T خاطره‌ای $CD8^+$ لازم است، همچنین نشان داده شده است که سلول‌های T $CD4^+$، سبب نابودی سلول‌های آلوده به HIV می‌شوند. اهمیت پاسخ‌های CTL در کنترل HIV با تکامل ویروس زیر فشار سیستم ایمنی شناخته شد که منجر به ایجاد گونه‌هایی از ویروس شدند که اپی‌توپ‌های CTL خود را از دست داده بودند. تکامل ویروس منجر به از دست‌دادن اپی‌توپ‌های شناخته شده توسط سلول‌های T $CD4^+$ نیز می‌شود که نشان می‌دهد هم سلول‌های $CD4^+$ و هم $CD8^+$ در دفاع میزبان علیه ویروس مشارکت می‌کنند.

۶ تا ۹ هفته بعد از آلودگی با HIV، پاسخ‌های آنتی‌بادی در برابر انواعی از آنتی‌ژن‌های ویروس قابل ردیابی هستند. به نظر می‌رسد که ایمونوژنیک‌ترین مولکول‌های HIV برای تحریک پاسخ‌های آنتی‌بادی، گلیکوپروتئین‌های پوششی باشند و تیترهای بالائی از آنتی‌بادی‌های ضد – gp120 و ضد– gp41 در بیشتر افراد آلوده به HIV وجود دارند. سایر آنتی‌بادی‌های ضد HIV که اغلب در سرم بیماران یافت شده‌اند، شامل آنتی‌بادی‌های ضد p24، ترانس کریپتاز معکوس و فرآورده‌های ***gag*** و ***pol*** می‌باشند (به شکل ۸–۲۱ نگاه کنید). تأثیر این آنتی‌بادی‌ها بر سیر بالینی عفونت HIV قطعی نیست. آنتی‌بادی‌های اولیه عموماً خنثی‌کننده نیستند و بنابراین مهارکننده‌های ضعیف عفونت‌زایی ویروس یا اثرات سیتوپاتیک هستند. آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده علیه gp120، ۲ تا ۳ ماه بعد از عفونت اولیه توسعه می‌یابند ولی این آنتی‌بادی‌ها نمی‌توانند

از عهده ویروس برآیند، چون ویروس سریعاً می‌تواند اپی‌توپ‌های غالب ایمنی در گلیکوپروتئین‌های پوششی خود را تغییر دهد. در افرادی که برای چند سال با ویروس HIV-1 آلوده شده‌اند، تعیین توالی زنجیره‌های سنگین و سبک سلول‌های B اختصاصی gp-140 وجود آنتی‌بادی‌های خنثی کننده وسیع‌الطیف را نشان داده است. به طریقی جالب و به دلایل ناشناخته تنها حدود ۱۰ تا ۱۵ درصد افراد مبتلا به عفونت مزمن، آنتی‌بادی خنثی کننده تولید می‌کنند. این آنتی‌بادی‌ها به جایگاهی در سطح پروتئین ویروسی متصل می‌شوند که ویروس توانایی ایجاد موتاسیون در آن را ندارد. نظیر محل اتصال گلیکوپروتئین ۱۴۰ (gp140) به CD4. بنابراین، این آنتی‌بادی‌ها در پاکسازی ویروس مؤثر هستند. ویژگی بارز تمام این آنتی‌بادی‌ها گزینش آنها بعد از هیپرموتاسیون سوماتیک وسیع است که دلالت بر پاسخ‌های آنتی‌بادی وابسته به سلول T یاریگر دارد. به بیان دیگر گنجینه لنفوسیت‌های B بکر شروع کننده، که اختصاصی HIV هستند، در ابتدا شامل سلول‌های B هستند که رسپتورهای آنتی‌ژنی آنها به صورت ضعیف به بعضی اپی‌توپ‌های آنتی‌ژنی مانند جایگاه اتصال گلیکوپروتئین 140 به CD4 متصل می‌شود. دفعات متعدد هیپرموتاسیون سوماتیک و گزینش که در یک عفونت بلندمدت روی می‌دهد، به تدریج جمعیت‌هایی از سلول B تولید می‌کند که با افینیتی بالا به اپی‌توپ‌های اصلی، که به سختی شناسایی می‌شوند، متصل می‌گردند. یکی از اهداف واکسیناسیون تولید آنتی‌بادی‌های خنثی کننده وسیع‌الطیف و با افینیتی بالاست، ولی به دلیل نیاز به القای میزان بالای هایپرموتاسیون سوماتیک جهت نیل به این هدف تاکنون این امر به صورت مستمر ممکن نشده است.

مکانیسم‌های گریز ایمنی توسط HIV

HIV نمونه یک پاتوژن عفونی است که با تخریب سیستم ایمنی از دفاع میزبان می‌گریزد. ما قبلاً بر برخی مکانیسم‌های به کار گرفته شده توسط ویروس برای فرار از فاکتورهای محدود کنندهٔ میزبان و نیز سیستم ایمنی ذاتی اشاره کرده‌ایم. علاوه بر این، HIV ویژگی‌های متعددی دارد که به فرار آن از ایمنی آداپتیو احتمالاً کمک می‌کند.

میزان بسیار بالائی از موتاسیون در HIV اتفاق می‌افتد که دلیل آن نسخه‌برداری معکوس مستعد به خطا (error-prone reverse transcription) می‌باشد و به این ترتیب ویروس می‌تواند از روند شناسائی توسط آنتی‌بادی‌ها یا سلول‌های T که در پاسخ به پروتئین‌های ویروسی تولید شده‌اند، بگریزد. ناحیه‌ای از مولکول gp120 به نام حلقهٔ V3 یکی از متغیرترین بخش‌های آنتی‌ژنیک ویروس است و تنوع زیادی در HIVهای جداشده از یک فرد در زمان‌های مختلف نشان می‌دهد. تعداد زیادی از اپی‌توپ‌های ویروس می‌توانند به عنوان اهداف بالقوه طیف وسیعی از آنتی‌بادی‌های خنثی کننده عمل کنند. این اپی‌توپ‌ها به وسیله قندهای N-linked حجیم که سپر گلیکانی HIV نامیده می‌شوند، محافظت می‌گردند.

سلول‌های آلوده به HIV با کاهش‌دادن میزان بروز مولکول‌های MHC کلاس I از گزند CTLها فرار می‌کنند. پروتئین HIV Nef بروز مولکولهای MHC کلاس I را مهار می‌کند و برای این منظور، فروبری این مولکولها را به درون سلولها افزایش می‌دهد. سایر مکانیسم‌های مهار ایمنی با واسطهٔ سلول در برخی موارد نشان داده شده‌اند. همان‌طور که قبلاً ذکر شد، این مکانیسم‌ها شامل مهار ترجیحی سایتوکاین Th1، فعال‌سازی سلول‌های T تنظیمی و سرکوب عملکردهای سلول دندریتیک می‌باشند. مکانیسم‌های این عملکردهای ویروسی به همراه اهمیت بیماریزایی آنها اثبات نشده است.

کنترل‌کننده‌های ممتاز و غیر پیشرفت‌کننده‌های طولانی‌مدت: یک نقش احتمالی برای ژن‌های میزبان

اگرچه بسیاری از افراد آلوده با HIV در نهایت به AIDS مبتلا می‌شوند، اما حدود ۱٪ از افرادی که آلوده شده‌اند مبتلا به بیماری نمی‌شوند. این افراد شمارش بالای سلول‌های $T\,CD4^+$ و $CD8^+$ دارند، به درمان نیاز ندارند و ویرمی دائمی دارند اما به بیماری حداقل برای ۱۰ تا ۱۵ سال مبتلا نمی‌شوند. براساس درجه ویرمی، این گروه می‌توانند به دو زیرگروه تقسیم شوند: غیرپیشرفت‌کننده‌های بلندمدت که ویرمی قابل تشخیص در حد ۵۰۰۰ کپی RNA مربوط به HIV-1 در میلی‌لیتر خون دارند؛ و یک زیرگروه بسیار کوچکتر از کنترل‌کننده‌های خوب که بار ویروسی را در حد ۵۰ کپی یا

کمتر از RNA ویروس HIV-1 در میلی‌لیتر خون حفظ می‌کنند. علاقه بسیاری بر فهم اساس ژنتیکی کنترل HIV با معاینه این افراد به صورت مطالعات کوهورت با جزئیات وجود دارد. تاکنون، یک نقش قوی برای لوکوس MHC در محافظت افراد و مهار پیشرفت با مطالعات ارتباط ژنتیکی پیشنهاد شده است. یک نوع لوکوس اختصاصی HLA کلاس I با فقدان پیشرفت بیماری مرتبط شده‌اند. برخی کنترل کننده‌های خوب پاسخ‌های قوی $CD8^+$ T را علیه پپتیدهای به شدت حفاظت شدهٔ ویروسی القا می‌کنند که به واسطه آن ویروس نتواند بدون از بین رفتن قدرت عفونت‌زایی، جهش کند. ما پیش از این اهمیت توارث حذف هموزیگوت 32-bp در CCR5 را در محافظت علیه عفونت ذکر کردیم و سایر فاکتورهای ژنتیکی شرکت‌کننده در مقاومت نیز احتمالاً در سال‌های آینده مشخص خواهند شد.

درمان و پیشگیری ایدز و پیشرفت واکسن

کوشش‌های تحقیقاتی فعال برای گسترش عواملی که بتوانند با چرخهٔ زندگی ویروس تداخل نمایند، در حال انجام هستند. در حال حاضر، برای درمان عفونت HIV و ایدز به صورت روتین از سه گروه داروهای ضدویروسی به صورت توأم استفاده می‌شود که مولکول‌های ویروسی را مورد هدف قرار می‌دهند که مشابه آنها در انسان یافت نشده است. اولین گروه داروئی ضد رتروویروس که به طور گسترده‌ای مورد استفاده قرار گرفته‌اند، آنالوگ‌های نوکلئوزیدی هستند که فعالیت نسخه‌بردار معکوس ویروسی را مهار می‌کنند. این داروها شامل آنالوگ‌های داکسی تیمیدین نوکلئوزید مانند ۳ً - آزیدو - ۳ً - داکسی تایمیدین (3ً - azido - 3ً - deoxythymidine [AZT])، آنالوگهای داکسی‌سیتیدین نوکلئوزید و آنالوگهای داکسی‌آدنوزین هستند. زمانی که این داروها به تنهائی مصرف می‌شوند، در کاهش قابل ملاحظهٔ میزان RNA پلاسمائی HIV برای چندین ماه تا چندین سال مؤثر می‌باشند. معمولاً این داروها جلوی پیشرفت بیماری ایجاد شده توسط HIV را نمی‌گیرند که دلیل عمدهٔ آن پیدایش ویروس‌هائی با اشکال موتاسیون‌یافتهٔ آنزیم نسخه‌بردار معکوس است که نسبت به این داروها مقاوم هستند. مهارکننده‌های غیر نوکلئوزیدی نسخه‌بردار معکوس به طور مستقیم به آنزیم متصل می‌شوند و عملکرد آن را مهار می‌کنند. مهارکننده‌های پروتئاز ویروسی ساخته شده‌اند که مانع پردازش پروتئین‌های پیش‌ساز به پروتئین‌های کپسید و مرکزی ویروس‌های بالغ می‌گردند. وقتی که این مهارکننده‌های پروتئاز به تنهائی به کار می‌روند، ویروس‌های موتاسیون‌یافتهٔ مقاوم به اثرات آنها ظاهر می‌شوند. با وجود این، اکنون مهارکننده‌های پروتئاز جزء معمول رژیم درمانی سه دارویی است که همراه دو مهارکننده نسخه‌بردار معکوس مختلف به کار می‌رود. این درمان سه گانهٔ جدید که معمولاً HAART (درمان ضد رتروویروسی بسیار فعال) یا ART (درمان ضدرتروویروسی) نامیده می‌شود، در اکثر بیمارانی که سال‌ها تحت درمان قرار گرفته‌اند، به طور مؤثری باعث کاهش RNA پلاسمائی ویروس تا حد غیرقابل تشخیص شده است. همچنین، در حال حاضر، یک مهارکننده اینتگراز برای درمان ضد ویروس در دسترس است. «مهارکننده‌های ورودی» که از ورود ویروس با هدف قراردادن CD4 یا CCR5 روی سلول میزبان جلوگیری می‌کنند یک دستهٔ جدید دیگر از درمان‌ها می‌باشند. مهارکننده‌های ادغام ویروس، داروهایی هستند که gp41را هدف قرار داده و از ادغام ویروس با غشای پلاسمایی میزبان جلوگیری می‌کنند. اگرچه درمان علیه رتروویروس، در بعضی بیماران، میزان ویروس را تا ۱۰ سال به زیر حد تشخیص کاهش داده است، غیر محتمل است که این درمان بتواند ویروس را از همهٔ مخازن آن حذف کند (به خصوص سلول‌های آلوده با عمر طولانی) و در نهایت مقاومت به این داروها گسترش می‌یابد. مشکلات بزرگی که در برابر این روش‌های درمانی جدید وجود دارند و استفادهٔ مؤثر آنها را در بسیاری از نقاط دنیا محدود می‌کنند، هزینهٔ بسیار بالا و عوارض جانبی شدید می‌باشند. همچنین در برخی بیماران ویروس نسبت به داروهایی که مصرف می‌شود از خود مقاومت نشان می‌دهد. این مشکل معمولاً با سکانس کردن ژنوم ویروس برای یافتن موتاسیون‌های ایجاد کنندهٔ مقاومت دارویی برطرف می‌شود. استفادهٔ نامناسب از این داروها توسط بیماران نیز یک مشکل اساسی می‌باشد. پروفیلاکسی قبل از قرارگرفتن در معرض (Pre-exposure prophylaxis: PrEP) با استفاده از یک قرص حاوی دو بازدارندهٔ ترانس‌کریپتاز معکوس متفاوت از نظر مکانیسم برای محافظت از افرادی که HIV ندارند اما در معرض ابتلا قرار دارند، مورد استفاده قرار می‌گیرد. اگرچه PrEP در برخی

زمینه‌ها مؤثر واقع شده است، اما استفادهٔ نابجا از آن یک مشکل اساسی ایجاد می‌کند و همچنین گسترش PrEP تاکنون نتوانسته اپیدمی ویروس را در آن نقاط از جهان که بیشتر نیاز است، برطرف کند.

نسبتی از افراد دریافت کنندهٔ ART، تظاهرات نابجای بازسازی سیستم ایمنی را نشان دادند که التهاب بیش از حد (over-exuberant) نام دارد و احتمالاً به دنبال شناسایی پاتوژن‌های موجود توسط سستم ایمنی آغاز می‌گردد. این رخداد معمولاً به همراه بازگشت تعداد سلول‌های $CD4^+$ T و کاهش تعداد ویروس می‌باشد. این پدیده بالینی را سندرم IRIS (Immune reconstitation inflammatory syndrome) می‌نامند.

هر یک از عفونت‌هائی که در بیماران مبتلا به ایدز به وجود می‌آیند، با آنتی‌بیوتیک‌های پروفیلاکتیک مناسب و اقدامات کمکی درمان می‌شوند. در افراد مبتلا به ایدز، درمان آنتی‌بیوتیکی شدیدتری در مقایسه با بیمارانی که سیستم ایمنی آنها کمتر تضعیف شده، مورد نیاز می‌باشد.

گرچه درمان ضد رتروویروسی منجر به افزایش میزان بقا بعد از عفونت با HIV شده است اما عفونت مزمن HIV با افزایش خطر مرگ و میر غیرمرتبط با ایدز در مقایسه با افراد غیرآلوده همسان از نظر سن، همراه است. در این بیماران یک افزایش تأیید شده در بیماری‌های قلبی- عروقی، اختلالات کبدی، اختلالات عصبی شناختی، بیماری کلیوی و برخی از سرطان‌ها وجود دارد. HIV مزمن اکنون به عنوان یک بیماری التهابی مزمن همراه با تظاهرات بالینی مرتبط با التهاب موضعی یا سیستمیک شناخته شده است. این سندرم کانون توجه بسیاری از مطالعات بوده است.

تلاش برای پیشگیری از عفونت HIV حائز اهمیت فراوان است و می‌تواند در کنترل اپیدمی‌های HIV بسیار مؤثر باشد. در ایالات متحده، غربالگری روتین فرآورده‌های خونی به منظور تائید عدم آلودگی HIV در دهندگان خون باعث کاهش قابل ملاحظه انتقال بیماری از این طریق شده است. آموزش‌های بهداشت عمومی به منظور ترویج استفاده از کاندوم و کاهش استفاده از سوزن‌های آلوده در مصرف‌کنندگان داروهای تزریقی، به طور گسترده‌ای در حال انجام هستند. شاید مؤثرترین راه پیشگیری از ایدز، تلاش برای بالابردن آگاهی‌های عمومی دربارهٔ HIV باشد.

کارآزمایی‌های بالینی اخیر نشان داده‌اند که تجویز داروهای ضد رتروویروس به مادارن حامله در جلوگیری از عفونت نوزادان مؤثر است. همچنین همانگونه که اشاره شد، کاربرد پروفیلاکتیک این داروها در بیماران پرخطر، میزان عفونت را کاهش می‌دهد.

تولید واکسن مؤثر علیه HIV، هدف اصلی مراکز تحقیقاتی زیست‌پزشکی در سراسر جهان می‌باشد. این عمل به دلیل توانائی ویروس در موتاسیون یافتن و تغییردادن بسیاری از آنتی‌ژنهای ایمنی‌زا، با مشکل مواجه شده است. به نظر می‌رسد که یک واکسن مؤثر باید بتواند هر دو دسته پاسخ‌های ایمنی هومورال و سلولی را در برابر آنتی‌ژن‌های ویروسی تحریک نماید. برای نیل به این هدف، روش‌های متعددی در تولید واکسن HIV تحت بررسی قرار گرفته‌اند. بیشتر مطالعات اولیه در مورد عفونت SIV در شمپانزه‌ها انجام گرفته‌اند و واکسن‌های مؤثری بر علیه SIV (simian immunodeficency virus) تولید شده‌اند. موفقیت به دست آمده امیدوارکننده است، زیرا SIV از نظر مولکولی بسیار شبیه به HIV می‌باشد و یک بیماری مشابه ایدز را در شمپانزه‌ها ایجاد می‌کند. واکسن‌های ویروسی زندهٔ مختلف با این امید که بتوانند پاسخ‌های CTL قوی ایجاد کنند، مورد آزمایش قرار گرفته‌اند. این واکسن‌ها شامل ویروس‌های هیبرید نوترکیب غیروبرولان متشکل از قسمتی از توالی‌های SIV و HIV می‌باشند یا از ویروس‌هائی تشکیل می‌یابند که بر اثر حذف یک یا چند قسمت از ژنوم ویروس نظیر ژن *nef* ضعیف شده‌اند. نکتهٔ مهم در مورد واکسن‌های ویروسی زنده، توانائی آنها در ایجاد بیماری است که احتمالاً اگر به طور کامل ضعیف نشده باشد یا پس از نوترکیبی با HIV طبیعی در بدن سویهٔ پاتوژن تولید شود. روش دیگری که عاری از این مشکل safety است ولی همچنان توانائی القاء ایمنی با واسطهٔ CTLها را دارد، استفاده از ناقل‌های ویروسی زندهٔ غیر- HIV نوترکیب می‌باشد که حامل ژن‌های HIV هستند. چندین واکسن DNA نیز مورد مطالعه قرار گرفته‌اند؛ این واکسن‌ها شامل مجموعه‌ای از ژن‌های ساختاری و تنظیمی SIV یا HIV هستند که در وکتورهای بروزدهندهٔ DNA پستانداران جای گرفته‌اند. واکسن‌های سلول T با تمرکز بر مناطق محافظت شدهٔ پروتئوم ویروسی یک رویکرد جالب است که در حال حاضر در مراحل اولیه به سر می‌رود.

بیشتر تلاش‌های فعلی واکسیناسیون شامل واکسن‌های زیرواحد نوترکیب با استفاده از ترایمرهای HIV است و با هدف تولید آنتی‌بادی خنثی کننده گسترده علیه gp140 انجام می‌شود. آنتی‌بادی خنثی کنندهٔ گسترده، آنتی‌بادی است که می‌تواند از ابتلا به تعداد زیادی از سویه‌های HIV جلوگیری کند و بنابراین، چنین آنتی‌بادی‌ای باید بخشی از مولکول gp140 (برای مثال محل اتصال CD4 که بسیار محافظت شده می‌باشد) را شناسایی کند. آزمایش‌های انسانی در حال حاضر با استفاده از ترایمرهای نوترکیب gp140 در وکتور آدنوویروسی و براساس سویه‌های آدنوویروسی با شیوع کم در انسان seroprevalence، در حال انجام است. یک رویکرد جالب و مبتکرانه شامل شناسایی ژن‌های بازآرایی شدهٔ ایمونوگلبولینی است که آنتی‌بادی مونوکلونال خنثی کنندهٔ گسترده را در انسان کد می‌کند و از سلول‌های کلون B جدا شده در حالت مزمن و پیش‌رونده به دست می‌آید. این آنتی‌بادی‌ها ممکن است خیلی دیر افزایش یابند و لذا برای بیمارانی که این آنتی‌بادی‌ها را تولید کرده‌اند، مفید واقع نشوند اما در مورد چگونگی تکامل آنتی‌بادی‌ها در داخل بدن برای ما اطلاعات آموزنده‌ای دارد و ثابت شده است که این اطلاعات می‌تواند برای تولید واکسن فعلی کمک کننده باشد. می‌توان سلول‌های B بکر را که بازآرایی زنجیره‌های سبک و سنگین خود را انجام داده‌اند و همچنین پس از فعالسازی دچار موتاسیون سوماتیکی شده و طیف وسیعی از آنتی‌بادی‌های اختصاصی خنثی‌کنندهٔ را ایجاد کرده‌اند، شناسایی کرد. این پیشرفت‌ها منجر به طراحی یک ایمونوژن gp140 منطقی براساس بیولوژی ساختار آن گردیده که می‌تواند به طور بالقوه سلول‌های B را فعال کند. به گونه‌ای که تکامل قدم به قدم آنتی‌بادی‌های خنثی‌کنندهٔ گسترده و جهش یافته را تسهیل کند. این رویکرد امیدوارکننده به طرز شگفت‌آوری در موش‌هایی که برای بیان ژن‌های ایمونوگلبولینی انسانی مهندسی شده‌اند، موفقیت‌آمیز بوده و ممکن است روزی وارد قلمرو بالینی گردد.

رویکرد دیگر برای محافظت در برابر HIV استفاده از ایمنی پاسیو با استفاده از مخلوطی از آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده می‌باشد که به همان روشی که قبلاً توضیح داده شد به دست می‌آید و به صورت نوترکیب برای استفادهٔ بالینی تولید می‌شود. مطالعات اولیه بالینی امیدبخش بوده است. ایمونوپروفیلاکسی با وکتور، نوعی از ایمنی‌زایی است که در آن، پروتئینی که میانجی پاسخ‌های محافظت کننده است به صورت تیپیک به دنبال تزریق DNA اختصاصی به درون عضله اسکلتی، در سلول‌های میزبان ساخته می‌شود. در یک مطالعه که در حال حاضر در مرحله کارآزمایی بالینی است، ژن‌های کدکننده زنجیره‌های سبک و سنگین Ig که طیف وسیعی از آنتی‌بادی‌های خنثی کننده علیه HIV تولید می‌کند در یک وکتور ویروسی آدنوویروس کلون شده و این DNA به عضله داوطلبین تزریق می‌گردد. یک رویکرد دیگر که در مدل‌های میمون (simian) به خوبی عمل کرده است، بروز یک ژن ادغامی در میزبان است که از CD4-Ig متصل به سولفوپپتید تقلید کننده CCR5 تشکیل شده است. این پروتئین ادغامی به خوبی از ورود ویروس نقص ایمنی میمون به درون سلول‌های $CD4^+$ T جلوگیری می‌کند. چنانچه موفقیتی در تهیه واکسن علیه HIV حاصل نشود، از روش‌های ایمونوپروفیلاکسی با واسطهٔ وکتور برای مهار گسترش HIV ممکن است استفاده گردد.

خلاصه

- بیماری‌های نقص ایمنی به علت نقایص مادرزادی یا اکتسابی در لنفوسیت‌ها، فاگوسیت‌ها و سایر میانجی‌های ایمنی آداپتیو و ذاتی به وجود می‌آیند. این بیماری‌ها با افزایش استعداد ابتلاء به عفونت‌ها همراه هستند که ماهیت و شدت آنها بستگی زیاد به جزئی از سیستم ایمنی که اختلال پیدا کرده و نیز میزان ناهنجاری آن دارد.
- اختلالات ایمنی ذاتی شامل نقایص در کشتن میکروب‌ها به وسیله فاگوسیت‌ها (برای مثال، CGD یا سندرم چدیاک هیگاشی)، نقایص در مهاجرت و چسبندگی لکوسیت‌ها (برای مثال leukocyte adhesion deficiency) و نقایص در انتقال سیگنال TLR و کمپلمان می‌باشد.
- نقایص ایمنی مختلط شدید شامل نقص در تکامل لنفوسیت‌ها است که هم سلول‌های T و هم سلول‌های B را تحت تأثیر قرار می‌دهند و توسط نقص در انتقال سیگنال سایتوکاینی، متابولیسم غیرطبیعی پورین، نوترکیبی معیوب V(D)J و موتاسیون‌هایی که روی بلوغ

سلول T اثر می‌گذارد، ایجاد می‌شود.

- نقایص ایمنی آنتی‌بادی شامل بیماری‌های ناشی از بلوغ یا فعال‌شدن ناقص سلول B و نقایص در همکاری سلول T - سلول B (سندرم افزایش IgM وابسته به X) است.
- نقایص ایمنی سلول T شامل بیماری‌هایی که در آنها بروز مولکول‌های MHC معیوب است، بیماری‌های انتقال سیگنال سلول T و بیماری‌های نادر درگیرکننده عملکرد سلول‌های CTL و NK می‌باشند.
- درمان نقایص ایمنی مادرزادی از طریق تزریق آنتی‌بادی‌ها، پیوند مغز استخوان یا سلول‌های بنیادی و یا جایگزینی آنزیم صورت می‌پذیرد. ژن درمانی ممکن است درمان‌های بهتری در آینده ایجاد کند.
- نقایص ایمنی اکتسابی به علت عفونتها، سوء‌تغذیه، سرطانهای منتشر و درمانهای سرکوبگر ایمنی در رد پیوند یا بیماریهای خودایمن ایجاد می‌شوند.
- ایدز یک نقص ایمنی شدید است که به علت عفونت با HIV به وجود می‌آید. این رتروویروس، لنفوسیت‌های $T\ CD4^+$، ماکروفاژها و سلول‌های دندریتی را آلوده می‌کند و سبب اختلال شدید در عملکرد سیستم ایمنی می‌گردد. قسمت اعظم نقص ایمنی در ایدز به حذف سلول‌های $T\ CD4^+$ نسبت داده می‌شود.
- HIV با اتصال به مولکول CD4 و کمک‌پذیرنده‌ای از خانوادهٔ پذیرنده‌های کموکاینی، وارد سلول‌ها می‌شود. ژنوم ویروسی در درون سلول، به صورت DNA نسخه‌برداری معکوس می‌گردد و سپس وارد ژنوم سلولی می‌شود و با آن آمیخته می‌شود. نسخه‌برداری ژنی ویروس و تولید ویروس به وسیلهٔ سیگنال‌هائی که در حالت طبیعی سلول میزبان را فعال می‌کنند، تحریک می‌گردند. تولید ویروس با مرگ سلول‌های آلوده همراه است.
- مرحله حاد عفونت با مرگ سلول‌های $T\ CD4^+$ فعال و خاطره‌ای در بافت‌های مخاطی و انتشار ویروس به گره‌های لنفی مشخص می‌شود. در مرحله نهفته بعدی، میزان پایین همانندسازی ویروس در بافت‌های لنفاوی و از دست‌رفتن پیشرونده و با سرعت پایین سلول‌های T، به وجود می‌آید. فعال‌شدن مداوم سلول‌های T سبب پیشرفت مرگ و از دست‌رفتن سریع آنها و نقایص ایمنی در مرحله مزمن عفونت می‌شود.
- تخلیهٔ سلول‌های $T\ CD4^+$ در افراد آلوده به HIV ناشی از اثرات سایتوپاتیک مستقیم ویروس می‌باشد.
- در افراد آلوده به HIV، مخازن متعددی از ویروس وجود دارند که شامل سلول‌های $T\ CD4^+$ فعال شده با عمر کوتاه، ماکروفاژهای با عمر طولانی‌تر، سلول‌های Th فولیکولار و سلول‌های T خاطره‌ای با عمر بسیار طولانی که به طور نهفته‌ای خصوصاً در سایت‌های مخاطی آلوده شده‌اند، می‌باشند.
- تخلیهٔ سلول‌های $T\ CD4^+$ توسط HIV سبب می‌شود تا استعداد ابتلاء به عفونت با تعدادی از میکروارگانیسم‌های فرصت‌طلب به طور قابل ملاحظه‌ای افزایش یابد. علاوه بر این، در بیماران آلوده به HIV افزایش وقوع تومورها به ویژه سارکوم کاپوزی و لنفوم‌های سلول B وابسته به EBV و آنسفالوپاتی دیده می‌شود. بروز این عوارض با درمان ضدرتروویروسی به طور قابل توجهی کاهش یافته است.
- سرعت بروز موتاسیون در HIV بسیار بالا است به طوری که به ویروس امکان می‌دهد تا از گزند پاسخ‌های ایمنی میزبان بگریزد و به درمان‌های داروئی مقاوم گردد. تنوع ژنتیکی مشکلاتی را نیز برای طراحی یک واکسن مؤثر در برابر HIV به وجود می‌آورد. عفونت HIV را می‌توان توسط مجموعه‌ای از مهارکننده‌های آنزیم‌های ویروسی درمان کرد.

SELECTED READINGS

*Indicates publications of historical interest, generally reporting the discovery of a phenomenon or process that was later shown to be of fundamental importance in the immune system. Many (but not all) of these discoveries led to Nobel Prizes for the discoverer(s). The nature of the discovery is summarized briefly in each reference.

Congenital (Primary) Immunodeficiencies

Bogaert DJ, Dullaers M, Lambrecht BN, et al. Genes associated with common variable immunodeficiency: one diagnosis to rule them all? *J Med Genet*. 2016;53:575–590.

*Bruton OC. Agammaglobulinemia. *Pediatrics*. 1952;9:722–728. *(This was the first report of a primary human immunodeficiency.)*

Casanova JL, Abel L. Human genetics of infectious diseases: unique insights into immunological redundancy. *Semin Immunol*. 2018;36:1–12.

Castagnoli R, Delmonte OM, Calzoni E, Notarangelo LD. Hematopoietic stem cell transplantation in primary immunodeficiency diseases: current status and future perspectives. *Front Pediatr*. 2019;7:295.

Delmonte OM, Castagnoli R, Calzoni E, Notarangelo LD. Inborn errors of immunity with immune dysregulation: from bench to bedside. *Front Pediatr*. 2019;7:353.

Fischer A, Rausell A. What do primary immunodeficiencies tell us about the essentiality/redundancy of immune responses? *Semin Immunol*. 2018;36:13–16.

High KA, Roncarolo MG. Gene therapy. *N Engl J Med*. 2019;381:455–464.

Jouanguy E, Beziat V, Mogensen TH, et al. Human inborn errors of immunity to herpes viruses. *Curr Opin Immunol*. 2020;62:106–122.

Marciano BE, Holland SM. Primary immunodeficiency diseases: current and emerging therapeutics. *Front Immunol*. 2017;8:937.

Meyts I, Bosch B, Bolze A, et al. Exome and genome sequencing for inborn errors of immunity. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138:957–969.

Picard C, Al-Herz W, Bousfiha A, et al. Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency 2015. *J Clin Immunol*. 2015;35:696–726.

Schmidt RE, Grimbacher B, Witte T. Autoimmunity and primary immunodeficiency: two sides of the same coin? *Nat Rev Rheumatol*. 2017;14:7–18.

HIV and AIDS

Altfeld M, Gale Jr M. Innate immunity against HIV-1 infection. *Nat Immunol*. 2015;16:554–562.

Bekker LG, Tatoud R, Dabis F, et al. The complex challenges of HIV vaccine development require renewed and expanded global commitment. *Lancet*. 2020;395:384–388.

Boritz EA, Douek DC. Perspectives on human immunodeficiency virus (HIV) cure: HIV persistence in tissue. *J Infect Dis*. 2017;215:S128–S133.

Caskey M, Klein F, Nussenzweig MC. Broadly neutralizing anti-HIV-1 monoclonal antibodies in the clinic. *Nat Med*. 2019;25:547–553.

Cohn LB, Chomont N, Deeks SG. The biology of the HIV-1 latent reservoir and implications for cure strategies. *Cell Host Microbe*. 2020;27:519–530.

Goulder PJ, Lewin SR, Leitman EM. Paediatric HIV infection: the potential for cure. *Nat Rev Immunol*. 2016;16:259–271.

Haynes BF, Burton DR, Mascola JR. Multiple roles for HIV broadly neutralizing antibodies. *Sci Transl Med*. 2019;11:eaaz2686.

McBrien JB, Kumar NA, Silvestri G. Mechanisms of CD8(+) T cell-mediated suppression of HIV/SIV replication. *Eur J Immunol*. 2018;48:898–914.

McMichael AJ, Picker LJ. Unusual antigen presentation offers new insight into HIV vaccine design. *Curr Opin Immunol*. 2017;46:75–81.

Ndung'u T, McCune JM, Deeks SG. Why and where an HIV cure is needed and how it might be achieved. *Nature*. 2019;576:397–405.

Sengupta S, Siliciano RF. Targeting the latent reservoir for HIV-1. *Immunity*. 2018;48:872–895.

Stephenson KE, D'Couto HT, Barouch DH. New concepts in HIV-1 vaccine development. *Curr Opin Immunol*. 2016;41:39–46.

واژه‌نامه

αβ T cell receptor (αβ TCR) فراوانترین نوع TCR که بر سطح هر دو دسته سلول‌های $CD4^+T$ و $CD8^+$ بروز می‌کند. αβTCR پپتید آنتی‌ژنی اتصال یافته به یک مولکول MHC را شناسایی می‌کند. هر دو زنجیرهٔ α و β دارای نواحی بسیار متغیر (V) و ثابت (C) هستند که نواحی V در کنار همدیگر ناحیهٔ اتصال به آنتی‌ژن را به وجود می‌آورند. نواحی V و C TCR ساختاری مشابه با نواحی V و C مولکول‌های Ig دارند.

ABO blood group antigens. آنتی‌ژن‌های کربوهیدراتی متصل به پروتئین‌های سطحی سلول یا لیپیدهایی که بر سطح انواع مختلف سلول‌ها از جمله گلبول‌های قرمز خون وجود دارند. این آنتی‌ژن‌ها در بین افراد، فرق می‌کنند که بستگی به توارث آلل‌های کدکنندهٔ آنزیم‌های مورد نیاز جهت ساخت آنتی‌ژن‌های کربوهیدراتی دارد. آنتی‌ژن‌های ABO به عنوان آلوآنتی‌ژن‌هائی عمل می‌کنند که مسئول واکنش‌های انتقال خون و رد فوق حاد آلوگرافت‌ها هستند.

Acquired immunodeficiency. نوعی نقص در سیستم ایمنی که پس از تولد و معمولاً به دلیل عفونت (نظیر ایدز) حاصل می‌شود و ارتباطی به نقص ژنتیکی ندارد. معادل نقص ایمنی ثانویه است.

Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). بیماریی که بر اثر آلودگی با ویروس نقص ایمنی انسان (HIV) به وجود می‌آید و با حذف سلول‌های $CD4^+$ T و در نتیجه نقص شدید در ایمنی سلولی مشخص می‌شود. از نظر بالینی، ایدز شامل عفونت‌های فرصت‌طلب، تومورهای بدخیم، تحلیل بدنی و آنسفالوپاتی می‌باشد.

Activation-induced cell death (AICD). آپوپتوز لنفوسیت‌های فعال‌شده که عموماً برای سلول‌های T مورد استفاده قرار می‌گیرد.

Activation induced (cytidine) deaminase (AID). آنزیم بیان‌شده در سلول‌های B که تبدیل cytidine به اوراسیل در DNA (که یک مرحله ضروری برای هیپرموتاسیون سوماتیک و بلوغ میل پیوندی آنتی‌بادی‌ها و کلاس سوئیچینگ Ig است) را کاتالیز می‌کند.

Activation protein 1 (AP-1). خانواده‌ای از فاکتورهای نسخه‌برداری اتصال‌یابنده به DNA و متشکل از دایمرهائی از دو پروتئین هستند که توسط یک موتیف ساختاری مشترک به نام leucine zipper به همدیگر متصل می‌شوند. شناخته شده‌ترین فاکتور AP-1 از پروتئین‌های Fos و Jun تشکیل یافته است. AP-1 در تنظیم نسخه‌برداری از بسیاری از ژن‌های مهم در سیستم ایمنی نظیر ژن‌های سایتوکاین‌ها دخالت دارد.

Active immunity. نوعی ایمنی آداپتیو که با قرار گرفتن در معرض یک آنتی‌ژن بیگانه و فعال‌شدن لنفوسیت‌ها آغاز می‌شود و در آن شخص ایمونیزه‌شده نقش فعالی در پاسخ‌دهی به آنتی‌ژن ایفاء می‌کند. این نوع ایمنی در نقطهٔ مقابل ایمنی پاسیو قرار دارد که در آن شخص آنتی‌بادی‌ها یا لنفوسیت‌ها را از فرد دیگری دریافت می‌کند که قبلاً به طور فعالی ایمونیزه شده است.

Acute-phase proteins. پروتئین‌هائی که اکثراً در کبد در پاسخ به سایتوکاین‌های التهابی نظیر IL-6 و IL-1 ساخته می‌شوند و غلظت پلاسمایی آنها مدت کوتاهی پس از عفونت به عنوان بخشی از سندرم پاسخ التهابی سیستمیک (systemic inflammatory response syndrome) افزایش می‌یابد. به عنوان مثال می‌توان از پروتئین واکنشگر ـ C، پروتئین‌های کمپلمان، فیبرینوژن و پروتئین آمیلوئید A سرمی نام برد. عوامل واکنش‌دهندهٔ فاز حاد نقش مهمی در پاسخ ایمنی ذاتی نسبت به میکروب‌ها ایفاء می‌کنند. آنها را واکنش دهنده‌های فاز حاد نیز می‌نامند.

Acute-phase response. بالارفتن غلظت‌های پلاسمائی

تعداد زیادی از پروتئین‌ها به نام عوامل واکنش‌دهندهٔ فاز حاد که به عنوان بخشی از پاسخ ایمنی ذاتی اولیه در برابر عفونت‌ها اتفاق می‌افتد.

Acute rejection. نوعی رد پیوند است که در آن آسیب عروقی و پارانشیمی توسط سلول‌های T، ماکروفاژها و آنتی‌بادی‌ها ایجاد می‌شود و معمولاً در روزها یا هفته‌ها پس از پیوند ایجاد می‌شود، اما ممکن است دیرتر زمانی که سرکوب ایمنی دارویی ناکافی باشد، نیز رخ دهد.

Adaptive immunity. نوعی ایمنی که توسط لنفوسیت‌ها ایجاد می‌شود و بر اثر برخورد با عوامل عفونی تحریک می‌گردد. برخلاف ایمنی ذاتی، ایمنی آداپتیو با داشتن ویژگی فوق‌العاده زیاد برای ماکرومولکول‌های مختلف و همین‌طور خاطره مشخص می‌شود. خاطره توانایی پاسخ‌دهی قویتر در برابر برخوردهای مکرر با یک نوع میکروب می‌باشد. ایمنی آداپتیو، ایمنی اختصاصی یا آداپتیو نیز نامیده می‌شود.

Adaptor protein. پروتئین‌هایی که در مسیرهای انتقال سیگنال داخل سلولی به عنوان مولکول‌های برقرارکنندهٔ پل یا به عنوان اسکلتی برای فراخوانی سایر مولکول‌های انتقال‌دهندهٔ سیگنال عمل می‌کنند. در جریان سیگنالینگ پذیرنده آنتی‌ژنی یا پذیرنده سایتوکاین، مولکول‌های آداپتور ممکن است در واحدهای تایروزین خود فسفریله شوند تا بتوانند به بقیهٔ پروتئین‌های دارای دومن‌های Src homology-2 (SH2) متصل گردند. مولکول‌های آداپتوری که در جریان فعال‌شدن سلول‌های T درگیر می‌شوند شامل LAT، SLP-76 و Grb-2 می‌باشند.

Addressin. مولکول‌های چسبان موجود بر روی سلول‌های اندوتلیال در جایگاه‌های آناتومیک مختلف که باعث لانه‌گزینی مستقیم لنفوسیت‌ها در بافت‌های خاص می‌شوند. MadCAM-1 (mucosal addressin cell adhesion molecule-1) ادرسینی است که بر دیوارهٔ روده در پلاک‌های پی‌یر بروز می‌کند و به اینتگرین $\alpha_4\beta_7$ موجود بر سطح سلول‌های T لانه‌گزینی کننده در روده متصل می‌شود.

Adhesion molecule. یک مولکول سطح سلولی که باعث تقویت واکنش‌های چسبندگی با سایر سلول‌ها یا ماتریکس زمینه‌ای خارج سلولی می‌شود. لکوسیت‌ها انواع مختلفی از مولکول‌های چسبان نظیر سلکتین‌ها، اینتگرین‌ها و اعضای ابرخانوادهٔ Ig را بروز می‌دهند و این مولکول‌ها نقش اساسی در مهاجرت سلولی و فعال‌شدن سلول‌ها در جریان پاسخ‌های ایمنی ذاتی و آداپتیو ایفاء می‌کنند.

Adjuvant. ماده‌ای متفاوت از آنتی‌ژن که با افزایش‌دادن تجمع و فعال‌شدن سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن (APCs) در ناحیهٔ برخورد با آن آنتی‌ژن، باعث تقویت فعال‌شدن سلول‌های T می‌شود. ادجوان‌ها بروز مولکول‌های کمک‌محرک فعال‌کنندهٔ سلول‌های T و سایتوکاین‌ها را از APCها افزایش می‌دهند و احتمالاً باعث طولانی‌شدن مدت بروز کمپلکس‌های پپتید - MHC بر سطح APCها می‌گردند.

Adoptive transfer. روند انتقال سلول‌ها از یک فرد به فرد دیگر و یا برگرداندن آنها به همان فرد پس از گسترش و فعال‌سازی در محیط in vitro می‌باشد. در کارهای تحقیقاتی از روش انتقال انتخابی برای تعیین نقش یک جمعیت سلولی خاص (نظیر سلول‌های T) در پاسخ ایمنی استفاده می‌شود. از نظر بالینی، انتقال انتخابی لنفوسیت‌های T واکنش‌گر با تومور و سلول‌های دندریتیک ارائه کنندهٔ آنتی‌ژن توموری در درمان سرطان به کار می‌رود، و انتقال سلول‌های T تنظیمی برای بیماری‌های خودایمنی و رد پیوند در حال گسترش است.

Affinity. نیروی پیوستگی بین ناحیهٔ اتصالی منفرد یک مولکول (مانند یک آنتی‌بادی) و لیگاند آن (مانند یک آنتی‌ژن) راگویند. میل پیوندی مولکول X برای لیگاند Y را با ثابت تفکیک (Kd) نشان می‌دهند که غلظت Y مورد نیاز برای اشغال جایگاه‌های اتصالی نیمی از مولکول‌های X موجود در محلول می‌باشد. Kd کوچکتر نشان‌دهندهٔ واکنش قویتر یا با میل پیوندی بالاتر است و غلظت پایین‌تری از لیگاند برای اشغال جایگاه‌ها مورد نیاز می‌باشد.

Affinity maturation. فرآیندی که سبب می‌شود تا با پیشرفت پاسخ آنتی‌بادی وابسته به سلول T، میل پیوندی آنتی‌بادی‌ها برای یک آنتی‌ژن پروتئینی خاص افزایش یابد. بلوغ میل پیوندی در مراکز زایگر بافت‌های

لنفوئید رخ می‌دهد و ناشی از بروز موتاسیون سوماتیک در ژن‌های Ig است که به دنبال آن سلول‌های B تولیدکنندهٔ آنتی‌بادی‌هایی با بیشترین میل پیوندی به طور انتخابی زنده می‌مانند.

Allele. یکی از اشکال مختلف همان ژن که در لوکوس کروموزومی خاصی قرار دارد. فردی که در یک لوکوس هتروزیگوت است، دو آلل مختلف دارد که هر یک بر روی یکی از دو جفت کروموزوم قرار دارند، یکی از این کروموزوم‌ها از مادر و دیگری از پدر به ارث می‌رسد. اگر ژن خاصی در جمعیت آلل‌های مختلفی داشته باشد، به ژن یا لوکوس، پلی‌مورفیک گفته می‌شود. ژن‌های MHC، الل‌های متعددی دارند (به این معنی که شدیداً پلی‌مورفیک هستند).

Allelic exclusion. بروز انحصاری تنها یکی از آلل‌های کدکنندهٔ زنجیره‌های سنگین و سبک Ig و زنجیره‌های β TCR که از والدین به ارث رسیده‌اند. حذف آللی زمانی اتفاق می‌افتد که فرآوردهٔ پروتئینی یکی از لوکوس‌های بازآرائی شدهٔ پذیرندهٔ آنتی‌ژنی بر روی یک کروموزوم که کارا می‌باشد، بازآرائی لوکوس مجاور بر روی کروموزوم دیگر را مهار نماید. این خاصیت سبب می‌شود تا تمام پذیرنده‌های آنتی‌ژنی موجود بر روی یک کلون لنفوسیتی، ویژگی‌های آنتی‌ژنی یکسانی داشته باشند. چون حذف آللی در لوکوس زنجیرهٔ $TCR\alpha$ اتفاق نمی‌افتد، در نتیجه تعدادی از سلول‌های T دو نوع TCR مختلف را بروز می‌دهند.

Allergen. آنتی‌ژنی که واکنش ازدیاد حساسیت زودرس (آلرژیک) ایجاد می‌کند. آلرژن‌ها، پروتئین‌ها یا مواد شیمیائی اتصال یافته به پروتئین‌ها هستند که در افراد اتوپیک، پاسخ‌های آنتی‌بادی IgE را القاء می‌کنند.

Allergy. اختلالی که به وسیله واکنش ازدیاد حساسیت زودرس ایجاد شده و براساس نوع آنتی‌ژن (آلرژن) ایجادکنندهٔ بیماری، نامگذاری می‌شود؛ نظیر آلرژی غذایی، آلرژی نسبت به نیش زنبور عسل و آلرژی به پنی‌سیلین. تمام این حالات مربوط به تولید IgE ناشی از القای سلول‌های T یاریگر تولید کنندهٔ IL-4 و متعاقب آن فعال‌شدن ماست‌سل‌های وابسته به IgE و آلرژن می‌باشد.

Alloantibody. آنتی‌بادی اختصاصی یک آلوآنتی‌ژن (یعنی آنتی‌ژنی که در برخی از افراد یک گونه ولی نه در همهٔ آنها وجود دارد) را گویند.

Alloantigen. یک آنتی‌ژن سلولی یا بافتی که در تعدادی از افراد یک گونه و نه در همهٔ آنها وجود دارد و آنتی‌ژنی است که در یک آلوگرافت به عنوان بیگانه شناخته می‌شود. آلوآنتی‌ژن‌ها معمولاً فرآورده‌های ژن‌های پلی‌مورفیک هستند.

Alloantiserum. سرم حاوی آلوآنتی‌بادی‌ها که بر اثر برخورد قبلی با یک یا چند آلوآنتی‌ژن تولید می‌شوند.

Allogeneic graft. بافت یا عضو پیوندی از یک دهنده که متعلق به همان گونه فرد گیرنده است ولی از نظر ژنتیکی با وی یکسان نمی‌باشد (آلوگرافت نیز نامیده می‌شود).

Alloreactive. واکنش‌دهنده با آلوآنتی‌ژن‌ها؛ توصیف‌کنندهٔ سلول‌های T یا آنتی‌بادی‌های حاصل از یک فرد است که آنتی‌ژن‌های موجود بر روی سلول‌ها یا بافت‌های فرد دیگری را که از نظر ژنتیکی غیر همسان می‌باشد، شناسایی می‌کنند.

Allotype. ویژگی گروهی از مولکول‌های آنتی‌بادی که با داشتن یک شاخص آنتی‌ژنی مشترک خاص مشخص می‌شود که بر روی آنتی‌بادی‌های برخی افراد ولی نه همهٔ آنها وجود دارد. این شاخص‌ها آلوتوپ نامیده می‌شوند. آنتی‌بادی‌هایی که یک آلوتوپ خاص را دارند، متعلق به آلوتایپ یکسانی هستند. هم چنین آلوتایپ را غالباً معادل با آلوتوپ به کار می‌برند.

Alternative macrophage activation. فعال‌شدن ماکروفاژها به وسیله IL-4 و IL-13 منجر به ایجاد فنوتیپ ضد التهابی و بازسازی کننده بافتی می‌شود، در مقایسه با فعال‌شدن کلاسیک ماکروفاژها به وسیله اینترفرون گاما و لیگاندهای TLR.

Alternative pathway of complement activation. مسیر مستقل از آنتی‌بادی در فعال‌شدن سیستم کمپلمان که با اتصال پروتئین C3b به سطوح سلولی میکروب‌ها آغاز می‌شود. مسیر آلترناتیو جزئی از سیستم ایمنی ذاتی است و پاسخ‌های التهابی در برابر عفونت و نیز لیز مستقیم میکروب‌ها را میانجیگری می‌کند. مسیر آلترناتیو به خوبی مسیر کلاسیک و لکتین با شکل‌گیری

کمپلکس حمله به غشاء پایان می‌یابد.

Anaphylatoxins. قطعات C5a، C4a و C3a کمپلمان که در جریان فعال‌شدن کمپلمان تولید می‌شوند. آنافیلاتوکسین‌ها به پذیرنده‌های اختصاصی بر سطح سلول‌ها اتصال می‌یابند و با تحریک کموتاکسی نوتروفیل‌ها و فعال‌نمودن ماست‌سل‌ها باعث تشدید التهاب حاد می‌شوند.

Anaphylaxis. یک فرم شدید ازدیاد حساسیت زودرس که در آن فعال‌شدن سیستمیک ماست‌سل‌ها یا بازوفیل‌ها اتفاق می‌افتد و میانجی‌های آزاد شدهٔ آنها باعث انقباض برونش‌ها، ادم بافتی و کلاپس قلبی ـ عروقی می‌شوند.

Anchor residues. واحدهای اسید آمینه یک پپتید که زنجیره‌های جانبی آنها در حفرات شکاف اتصالی پپتید یک مولکول MHC فرو می‌روند. زنجیره‌های جانبی به اسید آمینه‌های مکمل در مولکول MHC متصل می‌شوند و باعث قلاب‌شدن پپتید در شکاف مولکول MHC می‌گردند.

Anergy. حالتی از بی‌پاسخی نسبت به تحریک آنتی‌ژنی. آنرژی در لنفوسیت‌ها (آنرژی کلونال نیز نامیده می‌شود) ناتوانی کلون‌های سلول‌های T یا B در واکنش‌دهی با آنتی‌ژن‌ها است و احتمالاً مکانیسمی برای حفظ تحمل ایمونولوژیک نسبت به خود محسوب می‌شود. از نظر بالینی، آنرژی نشان‌دهندهٔ فقدان واکنش‌های ازدیاد حساسیت دیررس پوستی در برابر آنتی‌ژن‌های شایع است که وابسته به سلول‌های T می‌باشد.

Angiogenesis. تشکیل رگ‌های خونی جدید که توسط تعدادی از فاکتورهای پروتئینی آزادشده از سلول‌های سیستم‌های ایمنی ذاتی و آداپتیو تنظیم می‌شود و اغلب با التهاب مزمن همراه می‌باشد.

Antibody. نوعی مولکول گلیکوپروتئینی که ایمونوگلبولین (Ig) نیز نامیده می‌شود و توسط لنفوسیت‌های B تولید می‌گردد، و اغلب با ویژگی و میل پیوندی بالایی به آنتی‌ژن‌ها متصل می‌شود. واحد ساختمانی اساسی یک آنتی‌بادی عبارت از دو زنجیرهٔ سنگین یکسان و دو زنجیرهٔ سبک یکسان می‌باشد. نواحی متغیر انتهای آمینی زنجیره‌های سنگین و سبک، نواحی اتصال به آنتی‌ژن را تشکیل می‌دهند، در حالی که نواحی ثابت انتهای کربوکسی زنجیره‌های سنگین از نظر عملکردی با سایر مولکول‌های سیستم ایمنی وارد واکنش می‌شوند. هر فرد میلیون‌ها آنتی‌بادی مختلف دارد که هر یک دارای ناحیهٔ اتصال به آنتی‌ژن خاصی می‌باشند. آنتی‌بادی‌های ترشحی اعمال اجرایی متنوعی انجام می‌دهند نظیر خنثی‌سازی آنتی‌ژن‌ها، فعال‌سازی کمپلمان و تشدید تخریب میکروب‌ها توسط لکوسیت‌ها.

Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity (ADCC). فرآیندی که در آن سلول‌های NK، سلول‌های پوشیده شده از IgG را مورد هدف قرار داده و آنها را لیز می‌کنند. در غشای سلول‌های NK، پذیرندهٔ اختصاصی برای ناحیهٔ ثابت IgG به نام FcγRIII (CD16) وجود دارد که باعث اتصال به IgG می‌شود.

Antibody feedback. فروتنظیمی تولید آنتی‌بادی توسط آنتی‌بادی‌های IgG ترشحی، این پدیده زمانی اتفاق می‌افتد که کمپلکس‌های آنتی‌ژن ـ آنتی‌بادی به طور هم زمان Ig غشایی و یک نوع از پذیرنده‌های Fcγ (FcγRIIb) سلول‌های B را اشغال نمایند. در این شرایط، انتهاهای سیتوپلاسمی پذیرنده‌های Fcγ (FcγRIIb) سیگنال‌های مهاری به درون سلول‌های B ارسال می‌کنند.

Antibody repertoire. مجموعهٔ ویژگی‌های مختلف آنتی‌بادی‌ها که در یک فرد بروز می‌کنند.

Antibody-secreting cell. یک لنفوسیت B که تمایز حاصل نموده و شکل ترشحی Ig را تولید می‌کند. سلول‌های ترشح‌کنندهٔ آنتی‌بادی در پاسخ به آنتی‌ژن از سلول‌های B بکر تولید می‌شوند و در طحال و گره‌های لنفی و نیز در مغز استخوان ساکن می‌گردند. اغلب به عنوان پلاسماسل شناخته می‌شوند.

Antigen. مولکولی که به آنتی‌بادی یا TCR اتصال می‌یابد. آنتی‌ژن‌هایی که به آنتی‌بادی‌ها متصل می‌شوند، شامل تمام انواع مولکول‌ها هستند. اغلب TCRها تنها به قطعات پپتیدی پروتئین‌ها همراه با مولکول‌های MHC متصل می‌شوند؛ هر دو لیگاند پپتیدی و پروتئین طبیعی که از آن مشتق شده است، **آنتی‌ژن‌های سلول T** نامیده می‌شوند.

Antigen presentation. قرارگرفتن پپتیدهای اتصال‌یافته

به مولکول‌های MHC بر سطح یک APC که امکان شناسایی اختصاصی توسط TCRها و فعال‌شدن سلول‌های T را می‌دهد.

Antigen-presenting cell (APC). سلولی که قطعات پپتیدی آنتی‌ژن‌های پروتئینی را همراه با مولکول‌های MHC بر سطح خود عرضه می‌کند و سبب فعال‌شدن سلول‌های T اختصاصی آنتی‌ژن می‌شود. علاوه بر کمپلکس‌های پپتید ـ MHC، APCها باید مولکول‌های کمک‌محرک را نیز عرضه کنند تا بتوانند لنفوسیت‌های T را به طور مناسبی فعال نمایند.

Antigen processing. تبدیل آنتی‌ژن‌های پروتئینی حاصل از فضای برون سلولی یا سیتوزول به پپتیدها در داخل سلول و قرارگیری آنها بر سطح مولکول‌های MHC جهت عرضه به لنفوسیت‌های T را گویند.

Antigenic variation. فرآیندی که در آن آنتی‌ژن‌های بارز شده توسط میکروب‌ها ممکن است به وسیله مکانیسم‌های ژنتیکی مختلف تغییر یابند و در نتیجه به میکروب‌ها اجازهٔ گریز از پاسخ‌های ایمنی داده می‌شود. یک مثال از تغییر آنتی‌ژنی، تغییر در پروتئین‌های سطحی ویروس آنفلوانزا یعنی هماگلوتینین و نورآمینیداز است، که ضرورت استفاده از واکسن‌های جدید را هر ساله ایجاب می‌کند.

Antiretroviral therapy (ART). شیمی‌درمانی ترکیبی برای درمان عفونت HIV که معمولاً از مهارکننده‌های ترانس‌کریپتاز معکوس دو نوکلئوزیدی و یا یک مهارکننده پروتئاز ویروسی یا یک مهارکنندهٔ ترانس‌کریپتاز معکوس بدون نوکلئوزید تشکیل شده است. ART می‌تواند تیتر پلاسمایی ویروس را به مدت بیش از یک سال به زیر مقادیر قابل شناسایی کاهش داده و پیشرفت بیماری HIV را کند نماید. همچنین آن را درمان HAART (highly active antiretroviral therapy) می‌نامند.

Antiserum. سرم حاصل از فردی که قبلاً بر علیه یک آنتی‌ژن ایمونیزه شده است و حاوی آنتی‌بادی‌های اختصاصی آن آنتی‌ژن می‌باشد.

Apoptosis. فرآیند مرگ سلولی که با فعال‌سازی کاسپازهای درون سلولی، شکستن DNA، متراکم شدن هسته و قطعه قطعه شدن آن و حباب‌دار شدن غشای پلاسمایی مشخص می‌شود و در نهایت فاگوسیت شدن سلول بدون هیچ‌گونه پاسخ التهابی رخ می‌دهد. این نوع مرگ سلولی در تکامل لنفوسیت‌ها، بازگشت به هموستاز بعد از یک پاسخ ایمنی بر علیه عفونت، حفظ تحمل به آنتی‌ژن‌های خودی و کشتن سلول‌های آلوده به وسیله لنفوسیت‌های T سایتوتوکسیک و سلول‌های کشندهٔ طبیعی نقش مهمی دارد.

Arthus reaction. شکل موضعی واسکولیت تجربی با واسطهٔ کمپلکس ایمنی که با تزریق زیر جلدی آنتی‌ژن به حیوانی که از قبل ایمونیزه شده است یا حیوانی که آنتی‌بادی اختصاصی آن آنتی‌ژن را به صورت داخل وریدی دریافت کرده است، ایجاد می‌شود. آنتی‌بادی‌های در گردش به آنتی‌ژن تزریق شده اتصال می‌یابند و کمپلکس‌های ایمنی تشکیل می‌دهند که در دیوارهٔ شریان‌های کوچک در محل تزریق رسوب می‌کنند و واسکولیت جلدی موضعی همراه با نکروز ایجاد می‌نمایند.

Atopy. استعداد یک فرد برای تولید آنتی‌بادی‌های IgE در پاسخ به آنتی‌ژن‌های محیطی مختلف و ایجاد پاسخ‌های ازدیاد حساسیت زودرس (آلرژیک) قوی. افرادی که نسبت به آنتی‌ژن‌های محیطی نظیر گرده‌ها یا گرد و غبار منازل آلرژی دارند، آتوپیک نامیده می‌شوند.

Autoantibody. آنتی‌بادی تولیدشده در یک فرد که برای آنتی‌ژن خودی ویژگی دارد. اتوآنتی‌بادی‌ها می‌توانند به سلول‌ها و بافت‌ها آسیب رسانند و به مقادیر فراوان در بیماری‌های خودایمن سیستمیک نظیر لوپوس اریتماتوز سیستمیک تولید می‌شوند.

Autocrine factor. مولکولی که بر روی همان سلول تولیدکنندهٔ فاکتور، اثر می‌کند. برای نمونه، IL-2 فاکتور رشد اتوکرین سلول T است که فعالیت تکثیری سلول‌های T تولیدکنندهٔ آن را تحریک می‌نماید.

Autoimmune disease. بیماری که بر اثر شکست تحمل به خود به‌وجود می‌آید، به طوری که سیستم ایمنی اداپتیو به آنتی‌ژن‌های خودی پاسخ می‌دهد و سبب آسیب سلولی و بافتی می‌شود. بیماری‌های خودایمن می‌توانند به علت حمله سیستم ایمنی به یک عضو یا بافت (نظیر

مالتیپل اسکلروز، تیروئیدیت، یا دیابت نوع یک) و یا حمله بر علیه چندین آنتی‌ژن که به طور سیستماتیک توزیع شده‌اند (مثل لوپوس اریتروماتوز سیستمیک) ایجاد شوند.

Autoimmune regulator (AIRE). یک پروتئین که بروز آنتی‌ژن‌های بافت پروتئینی محیطی را در سلول‌های اپی‌تلیال مدولاری تیموس تحریک می‌کند. موتاسیون‌ها در ژن *AIRE* در انسان‌ها و موش‌ها منجر به بیماری خودایمن اختصاصی بافت می‌شود که به دلیل بیان ناقص آنتی‌ژن‌های بافتی در تیموس و نقص در حذف سلول‌های T یا تولید سلول‌های T تنظیمی اختصاصی این آنتی‌ژن‌ها است.

Autoimmunity. حالت پاسخ‌دهی سیستم ایمنی آداپتیو در برابر آنتی‌ژن‌های خودی که زمانی اتفاق می‌افتد که مکانیسم‌های تحمل به خود با شکست مواجه شوند.

Autologous graft. نوعی پیوند بافت یا عضو که در آن دهنده و گیرنده یکسان هستند. در پزشکی بالینی، پیوندهای مغز استخوان و پوست اتولوگ به طور متداول انجام می‌شوند.

Autophagy. فرآیند نرمالی که توسط آن سلول اجزای خودی را توسط کاتابولیسم لیزوزومی تخریب می‌نماید. اتوفاژی نقش مهمی را در دفاع ایمنی ذاتی بر علیه عفونت‌ها بازی می‌کند و پلی‌مرفیسم ژن‌های تنظیم کننده اتوفاژی با بیماری‌های خودایمن در ارتباط هستند.

Avidity. نیروی کلی واکنش بین دو مولکول نظیر یک آنتی‌بادی و آنتی‌ژن. اویدیتی به میل پیوندی و ظرفیت واکنش‌های متقابل بستگی دارد. بنابراین، اویدیتی آنتی‌بادی IgM پنتامر با ۱۰ جایگاه اتصال به آنتی‌ژن برای یک آنتی‌ژن چندظرفیتی به مراتب بیشتر از اویدیتی مولکول IgG دایمر برای همان آنتی‌ژن است. اویدیتی را می‌توان برای توصیف شدت واکنش‌های متقابل سلول ـ سلول به کار برد که از طریق واکنش‌های اتصالی متعدد بین مولکول‌های سطحی سلول‌ها میانجیگری می‌شوند.

B lymphocyte. تنها سلول تولیدکنندهٔ مولکول‌های آنتی‌بادی و در نتیجه جزء سلولی اساسی پاسخ‌های ایمنی هومورال. لنفوسیت‌های B یا سلول‌های B در مغز استخوان به وجود می‌آیند و سلول‌های B بالغ به طور عمده در فولیکول‌های لنفاوی بافت‌های لنفاوی ثانویه، در مغز استخوان و به تعداد کم در گردش خون یافت می‌شوند.

B-1 lymphocytes. یک زیررده لنفوسیت‌های B که در حین رشد موجودات، قبل از سلول‌های B قراردادی تکامل می‌یابند و یک گنجینه محدود از ژن‌های V را با تنوع الحاقی کم بارز می‌کنند و آنتی‌بادی‌های IgM را ترشح می‌کنند که به آنتی‌ژن‌های غیروابسته به سلول T متصل می‌شوند. بسیاری از سلول‌های B1 مولکول CD5 (Ly-1) را بارز می‌کنند.

Bare lymphocyte syndrome. نوعی بیماری نقص ایمنی که با فقدان مولکول‌های MHC کلاس II مشخص می‌شود و منجر به اختلالاتی در عرضه آنتی‌ژن و ایمنی سلولی می‌گردد. این بیماری بر اثر موتاسیون در ژن‌های کدکنندهٔ فاکتورهای تنظیم‌کنندهٔ نسخه‌برداری ژنی MHC کلاس II به وجود می‌آید.

Basophil. نوعی گرانولوسیت مشتق از مغز استخوان در گردش خون که از نظر ساختمانی و عملکردی به ماست‌سل‌ها شباهت دارد و گرانول‌های آن دارای بسیاری از میانجی‌های التهابی شبیه به ماست‌سل‌ها می‌باشند و پذیرندهٔ Fc دارای میل پیوندی بالا برای IgE را بروز می‌دهند. بازوفیل‌هایی که به بافت‌های حاوی آنتی‌ژن فراخوانده شده‌اند ممکن است در ایجاد واکنش‌های ازدیاد حساسیت زودرس مشارکت کنند.

Bcl-6. یک سرکوبگر نسخه‌برداری که برای تکامل سلول‌های B مراکز زایگر و تکامل T_{FH} مورد نیاز است.

Bcl-2 family proteins. خانواده‌ای از پروتئین‌های نسبتاً هومولوگ سیتوپلاسمی و غشای میتوکندریال که آپوپتوز را به وسیله تحت تأثیر قراردادن نفوذپذیری غشای خارجی میتوکندری تنظیم می‌کنند. اعضای این خانواده می‌توانند پروآپوپتوتیک؛ (نظیر Bax و Bad و Bak) یا آنتی‌آپوپتوتیک (نظیر $Bcl\text{-}X_L$ و Bcl-2) باشند.

B Cell receptor (BCR). گیرنده آنتی‌ژن سطح سلول لنفوسیتی که یک مولکول ایمونوگلبولین متصل به غشاء است.

B Cell Receptor complex (BCR complex). یک

کمپلکس چندپروتئینی که بر سطح لنفوسیت‌های B بروز می‌کند، آنتی‌ژن را شناسایی کرده و سیگنال‌های فعال‌کننده را به داخل سلول انتقال می‌دهد. کمپلکس BCR شامل Ig غشایی که مسئول اتصال به آنتی‌ژن است و پروتئین‌های $Ig\alpha$ و $Ig\beta$ است که وقایع سیگنالینگ را آغاز می‌کنند.

BLIMP-1. یک سرکوبگر نسخه‌برداری که برای تولید پلاسماسل‌ها مورد نیاز است.

Bone marrow. بافتی درون حفرهٔ مرکزی استخوان که محل تولید تمام سلول‌های موجود در گردش خون نظیر لنفوسیت‌های نابالغ در بزرگسالان می‌باشد و نیز جایگاه بلوغ سلول‌های B به شمار می‌رود.

Bone marrow transplantation. hematopoietic stem cell transplantation را مشاهده نمایید.

Bronchial asthma. بیماری التهابی که معمولاً بر اثر واکنش‌های ازدیاد حساسیت زودرس مکرر در ریه‌ها به وجود می‌آید و منجر به انسداد متناوب و قابل برگشت راه‌های هوایی، التهاب برونشی مزمن با ائوزینوفیل‌ها، و هیپرتروفی و واکنش‌دهی بیش از حد سلول‌های عضلانی صاف برونش‌ها می‌گردد.

Bruton Tyrosine Kinase (Btk). یک تیروزین کیناز از خانواده Tec که برای بلوغ سلول B ضروری است. موتاسیون در ژن کدکنندهٔ Btk باعث آگاماگلوبولینمی وابسته به X می‌شود، بیماری که با نقص بلوغ سلول‌های B فراتر از مرحله pre-B مشخص می‌شود.

Burkitt lymphoma. تومور بدخیم سلول‌های B که با ویژگی‌های هیستولوژیک تشخیص داده می‌شود ولی همواره جابجایی‌های کروموزومی متقابل شامل لوکوس‌های ژنی *Ig* و ژن *MYC* سلولی بر روی کروموزوم ۸ در آن به چشم می‌خورد. بسیاری از موارد لنفوم بورکیت در آفریقا با عفونت ویروس اپشتاین - بار همراه هستند.

C (constant region) gene segments. توالی‌های DNA در لوکوس‌های ژنی Ig و TCR که نواحی ثابت زنجیره‌های سنگین و سبک Ig و زنجیره‌های δ و γ و α و $TCR\beta$ را کد می‌کنند.

C1. یکی از پروتئین‌های سرمی سیستم کمپلمان که از زنجیره‌های پلی‌پپتیدی متعددی تشکیل شده است و با اتصال به نواحی Fc آنتی‌بادی‌های IgG یا IgM اتصال یافته به آنتی‌ژن باعث آغاز مسیر کلاسیک فعال‌شدن کمپلمان می‌شود.

C1 inhibitor (C1 INH). پروتئین پلاسمایی مهارکنندهٔ مسیر کلاسیک فعال‌شدن کمپلمان. C1 INH مهارکنندهٔ سرین پروتئاز (سرپین) است که از سوبستراهای طبیعی اجزاء C1r و C1s مولکول C1 تقلید می‌کند. نقص ژنتیکی C1 INH باعث به وجودآمدن بیماری آنژیوادم ارثی می‌شود.

C2. یک پروتئین مسیر کلاسیک کمپلمان است که توسط C1 فعال شده به صورت پروتئولیتیک شکسته می‌شود تا C2a را ایجاد کند که بخشی از C3 کنورتاز مسیر کلاسیک می‌باشد.

C3. مهمترین و فراوانترین پروتئین سیستم کمپلمان؛ در هر دو آبشار مسیرهای کلاسیک و فرعی شرکت می‌کند. C3 در جریان فعال‌شدن کمپلمان به طور پروتئولیتیک می‌شکنند و قطعهٔ C3b را به وجود می‌آورد که به طور کووالان به سطوح سلولی یا میکروبی می‌چسبد و نیز یک قطعهٔ C3a حاصل می‌شود که اثرات پیش التهابی متعددی دارد.

C3 convertase. کمپلکس آنزیمی چند پروتئینی که در مراحل اولیهٔ فعال‌شدن کمپلمان از مسیر کلاسیک، لکتین، و آلترناتیو به وجود می‌آید. مبدل C3، C3 را می‌شکنند و دو فرآوردهٔ پروتئولیتیک به نام‌های C3a و C3b را به وجود می‌آورد.

C4. پروتئین مسیر کلاسیک کمپلمان است که به صورت پروتئولیتیک توسط C1 شکسته و C4b را به وجود می‌آورد که بخشی از C3 کنورتاز مسیر کلاسیک می‌باشد.

C5. پروتئینی است که توسط C5 کنورتاز در تمام مسیرهای کمپلمان شکسته شده و قطعهٔ C5b را به وجود می‌آورد که کمپلکس حمله به غشاء و لیز سلولی را آغاز می‌کنند و نیز C5a را به وجود می‌آورد که فعالیت‌های پیش‌التهابی متنوعی دارد.

C5 convertase. کمپلکس آنزیمی چند پروتئینی که بر اثر اتصال C3b به مبدل C3 به وجود می‌آید. مبدل C5، مولکول C5 را می‌شکنند و باعث آغاز مراحل انتهایی

فعال‌شدن کمپلمان و در نتیجه تشکیل کمپلکس حمله به غشا و لیز سلول‌ها می‌گردد.

Calcineurin. یک سرین/ ترەاونین فسفاتاز سیتوپلاسمی که فاکتور نسخه‌برداری NFAT را دفسفریله کرده و بدین ترتیب NFAT اجازهٔ ورود به هسته را پیدا می‌کند. در جریان انتقال سیگنال TCR که در پاسخ به شناسایی آنتی‌ژن آغاز می‌شود، سیگنال‌های کلسیم به وجود می‌آیند که کالسی‌نورین را فعال می‌کنند. داروهای سرکوبگر ایمنی سایکلوسپورین و FK-506 با مهار فعالیت کالسی‌نورین عمل می‌نمایند.

Carcinoembryonic antigen (CEA, CD66). یک پروتئین غشائی شدیداً گلیکوزیله است که افزایش میزان بروز آن در بسیاری از کارسینوم‌های کولون، پانکراس، معده و پستان منجر به افزایش سطح سرمی آن می‌گردد. میزان CEA سرمی به منظور ارزیابی تداوم یا عود کارسینوم متاستازدهنده پس از درمان به کار می‌رود.

Caspases. پروتئازهای درون سلولی که در جایگاه‌های فعال خود سیستئین دارند و سوبستراها را در انتهای C - واحدهای اسید آسپارتیک می‌شکنند. اغلب آنها اجزای آبشار آنزیمی هستند که باعث مرگ سلولی برنامه‌ریزی شده می‌شوند اما کاسپاز ۱، که بخشی از اینفلامازوم می‌باشد، با تبدیل فرم‌های غیرفعال پش‌سازهای سایتوکاین‌های IL-1 و IL-18 به فرم‌های فعال آنها، باعث ایجاد التهاب می‌شود.

Cathelicidins. پلی‌پپتیدهایی که توسط نوتروفیل‌ها و سایر سدهای اپی‌تلیال تولید می‌شوند و اعمال مختلفی را در ایمنی ذاتی انجام می‌دهند که از آنها می‌توان به سمیت مستقیم برای میکروارگانیسم‌ها، فعال‌سازی لکوسیت‌ها و خنثی‌سازی لیپوپلی‌ساکاریدها اشاره کرد.

Cathepsins. پروتئازهای تیول و آسپارتیل دارای ویژگی‌هائی برای طیف وسیعی از سوبستراها هستند و در اندوزوم‌های APCها فراوان می‌باشند و احتمالاً نقش مهمی در تولید قطعات پپتیدی از آنتی‌ژن‌های پروتئینی برونزاد ایفا می‌کنند که به مولکول‌های MHC کلاس II متصل می‌شوند.

CD molecules. مولکول‌های سطح سلولی که در انواع مختلف سلول‌های سیستم ایمنی بروز می‌کنند و با یک عدد CD یا «cluster of differentiation» نشان داده می‌شوند. لیستی از مولکول‌های CD در پیوست III آمده است.

Cell-mediated immunity (CMI). نوعی ایمنی آداپتیو که به وسیلهٔ لنفوسیت‌های T ایجاد می‌شود و به عنوان مکانیسم دفاعی بر علیه انواع مختلف میکروب‌هایی که به وسیله فاگوسیت‌ها برداشته می‌شوند یا سلول‌های غیرفاگوسیتی را آلوده می‌کنند، عمل می‌نماید. پاسخ‌های ایمنی با واسطهٔ سلول عبارتند از: فعال‌شدن فاگوسیت‌ها که این عمل با واسطه سلول‌های $CD4^+$ T انجام می‌گیرد و نیز کشتن سلول‌های آلوده توسط CTLهای $CD8^+$.

Central tolerance. نوعی تحمل به خود که به دنبال شناسایی آنتی‌ژن‌های خودی توسط لنفوسیت‌های خود واکنشگر نابالغ در اندام‌های لنفاوی زایا (مرکزی) و در نتیجه مرگ یا غیر فعال‌شدن لنفوسیت‌ها به وجود می‌آید. تحمل مرکزی از به وجودآمدن لنفوسیت‌هایی که دارای پذیرنده‌های با میل پیوندی بالا برای آن دسته از آنتی‌ژن‌های خودی که انتشار وسیعی داشته و در مغز استخوان یا تیموس یافت می‌شوند، جلوگیری می‌کند.

Centroblasts. سلول‌های B در حال تکثیر سریع در ناحیهٔ تاریک مراکز زایگر بافت‌های لنفوئیدی ثانویه، که باعث رشد هزاران سلول که اخلاف آنها هستند و دآمیناز القاء شده به وسیله فعال شدن (AID) را بیان می‌کنند، و موتاسیون سوماتیک ژن‌های *V* بر روی آن انجام می‌گیرد. سنتروبلاست‌ها به سنتروسیت‌های ناحیهٔ روشن مراکز زایگر تبدیل می‌شوند.

Centrocytes. سلول‌های B در ناحیهٔ روشن مراکز زایگر اعضای لنفوئیدی ثانویه، که اخلاف سنتروبلاست‌های در حال تکثیر در نواحی تاریک هستند. سنتروسیت‌هایی که Ig با میل پیوندی بالا را بارز می‌کنند برای بقاء و ایزوتایپ سوئیچینگ به طور مثبت انتخاب می‌شوند و بعدها به پلاسماسل با عمر طولانی و سلول‌های B خاطره تمایز می‌یابند.

Checkpoint blockade. نوعی ایمونوتراپی سرطان است که از آنتی‌بادی‌های مسدودکننده اختصاصی برای

مولکول‌های مهارکنندهٔ سلول‌های T شامل PD-1، PD-L1 و CTLA4 در بیماران سرطانی استفاده می‌گردد تا پاسخ‌های ضد توموری سلول‌های T تقویت گردد. این روش به صورت موفقیت‌آمیزی در درمان مؤثر چندین نوع از سرطان‌های متاستاتیک غیرپاسخ‌دهنده به درمان به کار رفته است.

Chediak-Higashi syndrome. یک بیماری نقص ایمنی اتوزومی مغلوب نادر است که به علت نقص در گرانول‌های سیتوپلاسمی انواع مختلف سلول‌ها به وجود می‌آید و لیزوزوم‌های نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها و نیز گرانول‌های CTLها و سلول‌های NK را تحت تأثیر قرار می‌دهد. در بیماران، مقاومت نسبت به عفونت با باکتری‌های چرکزا کاهش می‌یابد.

Chemokine receptors. پذیرنده‌های سطحی سلول برای کموکاین‌ها که سیگنال‌های تحریک‌کنندهٔ مهاجرت لکوسیت‌ها را انتقال می‌دهند. حداقل ۱۹ پذیرندهٔ کموکاین مختلف در پستانداران وجود دارد که هر یک از آنها به یک مجموعهٔ متفاوت از کموکاین‌ها متصل می‌شوند. همهٔ این پذیرنده‌ها از اعضای خانوادهٔ پذیرنده‌های هفت مارپیچ ـ آلفای درون غشایی هستند که با پروتئین G در ارتباط می‌باشند.

Chemokines. خانوادهٔ بزرگی از سایتوکاین‌های دارای وزن مولکولی پایین که ساختمان مشابهی دارند و حرکت (کموتاکسی) لکوسیت‌ها را تحریک می‌کنند و مهاجرت لکوسیت‌ها از خون به درون بافت‌ها را از طریق فعالسازی اینتگرین‌های لوکوسیتی، حفظ سازماندهی فضایی زیرمجموعه‌های مختلف لنفوسیتی و سلول‌های عرضه کنندهٔ آنتی‌ژن، درون اعضای لنفوئیدی تنظیم می‌نمایند.

Chemotaxis. حرکت یک سلول در جهت گرادیانت غلظت شیمیایی. حرکت لکوسیت‌ها به درون بافت‌های مختلف غالباً در جهت گرادیانت‌هایی از سایتوکاین‌های با وزن مولکولی پایین به نام کموکاین‌ها صورت می‌پذیرد.

Chimeric antigen receptor (CAR). پذیرنده‌های مهندسی ژنتیک شده با سایت‌های اتصال اختصاصی به آنتی‌ژن‌های توموری می‌باشند که از طریق ژن‌های نواحی متغیر ایمونوگلبولین و دم سیتوپلاسمی حاوی دومین‌های سیگنال‌رسانی برای هر دو پذیرنده سلول T و پذیرنده‌های کمک محرک کد می‌شوند. زمانی که سلول T برای بروز CAR مهندسی ژنتیک می‌شود، این سلول‌ها می‌توانند سلول‌ها را به وسیلهٔ دومین‌های خارج سلولی شناسایی و نابود کنند. انتقال فعال سلول‌های T بارز کنندهٔ CAR با موفقیت برای درمان برخی سرطان‌ها به کار می‌رود.

Chromosomal translocation. نوعی ناهنجاری کروموزومی که در آن قطعه‌ای از یک کروموزوم به دیگری منتقل می‌شود. بسیاری از بدخیمی‌های لنفوسیت‌ها با جابجایی‌های کروموزومی در لوکوس Ig یا TCR و یک قطعهٔ کروموزومی حاوی اونکوژن سلولی همراه می‌باشند.

Chronic granulomatous disease. یک بیماری نقص ایمنی ارثی نادر که بر اثر موتاسیون‌هایی در ژن‌های کدکنندهٔ اجزاء کمپلکس آنزیمی اکسید از فاگوسیتی به وجود می‌آید که وجود این آنزیم برای کشتن میکروب‌ها توسط لکوسیتهای پلی‌مورفونوکلئر و ماکروفاژها مورد نیاز می‌باشد. بیماری با عفونت‌های باکتریایی درون سلولی راجعه و عفونت‌های قارچی مشخص می‌شود و اغلب با پاسخ‌های ایمنی سلولی مزمن و تشکیل گرانولوم همراه می‌باشد.

Chronic rejection. نوعی رد آلوگرافت که با فیبروز همراه با از دست‌دادن ساختمان‌های طبیعی عضو مشخص میشود و در طی یک مدت زمان طولانی ظاهر می‌گردد. در بسیاری از موارد، پدیدهٔ پاتولوژیک اصلی در رد مزمن، انسداد شریان‌های پیوند است که بر اثر تکثیر سلول‌های عضلانی صاف انتیما به وجود می‌آید و آرتریواسکلروز پیوندی نامیده می‌شود.

c-Kit ligand (stem cell factor). پروتئینی که برای خونسازی، مراحل اولیهٔ تکامل سلول‌های T در تیموس، و تکامل ماست‌سل‌ها مورد نیاز است. لیگاند c-Kit توسط سلول‌های استرومایی مغز استخوان و تیموس به اشکال غشایی و محلول تولید می‌شود و به پذیرندهٔ غشایی موجود بر سطح سلول‌های بنیادی چند توانه یعنی تایروزین کیناز c-Kit اتصال می‌یابد.

Class I major histocompatibility complex (MHC) molecule. یکی از دو شکل پروتئین‌های

هترودایمر و پلی‌مورفیک غشایی که به قطعات پپتیدی آنتی‌ژن‌های پروتئینی متصل شده و آنها را بر سطح APCها عرضه می‌کنند تا مورد شناسایی لنفوسیت‌های T قرار گیرند. مولکول‌های MHC کلاس I معمولاً پپتیدهای مشتق از پروتئین‌های موجود در سیتوزول سلول را به منظور شناسایی توسط سلول‌های $T\ CD8^+$ عرضه می‌کنند.

Class II-associated invariant chain peptide (CLIP). باقیماندهٔ پپتیدی زنجیرهٔ ثابت که در شکاف اتصالی پپتید MHC کلاس II جای می‌گیرد و پیش از آنکه شکاف مذکور در دسترس پپتیدهای حاصل از آنتی‌ژن‌های پروتئینی خارج سلولی قرار گیرد، بر اثر عمل مولکول HLA-DM جدا می‌شود.

Class II major histocompatibility complex (MHC) molecule. یکی از دو شکل پروتئین‌های غشائی هترودایمر و پلی‌مورفیک که به قطعات پپتیدی آنتی‌ژن‌های پروتئینی متصل شده و آنها را بر سطح APCها عرضه می‌کنند تا مورد شناسائی لنفوسیت‌های T قرار گیرند. مولکول‌های MHC کلاس II معمولاً پپتیدهای حاصل از پروتئین‌های خارج سلولی را، که به درون وزیکول‌های فاگوسیتی یا آندوسیتوزی وارد شده‌اند، به منظور شناسایی توسط سلول‌های $T\ CD4^+$ عرضه می‌کنند.

Classical macrophage activation. فعال‌شدن ماکروفاژها به وسیله اینترفرون گاما، سلول‌های T_H1 و لیگاندهای TLR منجر به ایجاد فنوتیپ پیش‌التهابی و میکروب‌کشی می‌شود. ماکروفاژهای فعال‌شده کلاسیک ماکروفاژهای M_1 خوانده می‌شوند.

Classical pathway of complement activation. این مسیر کمپلمان که بازوی اجرایی ایمنی هومورال است، واسطه‌های التهابی، اوپسونین‌ها جهت فاگوسیتوز آنتی‌ژن‌ها و کمپلکس‌های لیتیک تولید کرده که سلول‌ها را نابود می‌کند. این مسیر فعال‌شدن کمپلمان با اتصال کمپلکس‌های آنتی‌ژن - آنتی‌بادی به مولکول C1 آغاز می‌شود و منجر به شکست پروتئولیتیک پروتئین‌های C4 و C2 جهت تولید C3 کنورتاز مسیر کلاسیک می‌شود. مسیر کلاسیک، همانند مسیرهای آلترناتیو و لکتین از طریق تشکیل کمپلکس حمله به غشاء پایان می‌یابند.

Clonal anergy. حالتی از بی‌پاسخی نسبت به آنتی‌ژن که به طور تجربی در یک کلون از لنفوسیت‌های T ایجاد می‌شود و ناشی از شناسایی آنتی‌ژن در عدم حضور سیگنال‌های اضافی (سیگنال‌های کمک محرک) می‌باشد که برای فعال‌سازی عملکردی مورد نیاز هستند. آنرژی کلونال به عنوان مدلی برای یکی از مکانیسم‌های تحمل نسبت به آنتی‌ژن‌های خودی در نظر گرفته می‌شود و احتمالاً در مورد لنفوسیت‌های B نیز صدق می‌کند.

Clonal deletion. مکانیسمی برای ایجاد تحمل در لنفوسیت‌ها است به طوری که سلول T نابالغ در تیموس یا سلول B نابالغ در مغز استخوان به دلیل شناسایی یک آنتی‌ژن خودی دستخوش مرگ آپوپتوتیک می‌شود.

Clonal expansion. افزایش ۱۰۰۰ تا ۱۰۰,۰۰۰ برابری تعداد لنفوسیتهای اختصاصی آنتی‌ژن که به دنبال تحریک آنتی‌ژنی و تکثیر سلولهای T و B بکر ایجاد می‌شود. گسترش کلونی در بافتهای لنفاوی اتفاق می‌افتد و جهت تولید تعداد کافی از لنفوسیت‌های T مجری و پلاسماسل‌ها از پیش‌سازهای اندک بکر که برای آنتی‌ژن ویژگی دارند، ضروری است تا بتوانند عفونتها را ریشه کن کنند.

Clonal ignorance. نوعی عدم پاسخ‌دهی لنفوسیت‌ها که در آن آنتی‌ژن‌های خودی توسط سیستم ایمنی نادیده گرفته می‌شوند با وجود این که لنفوسیت‌های اختصاصی آن آنتی‌ژن‌ها زنده و کارا هستند.

Clonal selection hypothesis. یکی از قوانین اساسی سیستم ایمنی (دیگر فرضیه محسوب نمی‌شود) که نشان می‌دهد هر فرد دارای تعداد زیادی از لنفوسیت‌های کلونال می‌باشد و هر کلون از یک پیش‌ساز منفرد منشأ گرفته و قادر به شناسایی و پاسخ‌دهی در برابر یک شاخص آنتی‌ژنیک خاص است. زمانی که آنتی‌ژنی وارد بدن می‌شود، یکی از کلون‌های اختصاصی موجود را انتخاب نموده و آن را فعال می‌کند.

Clone. یک گروه از سلول‌هایی که همگی از یک پیش‌ساز مشترک منفرد مشتق شده‌اند و بسیاری از ویژگی‌های

ژنوتیپی و فنوتیپی آنها مشابه با سلولی است که از آن منشأ گرفته‌اند. در ایمنی آداپتیو، همهٔ اعضای یک کلون لنفوسیتی ژن‌های Ig یا TCR نوترکیب منحصر بفرد و مشابهی را دارا می‌باشند، اگرچه ژن‌های IgV بازآرایی شده سلول‌های مختلف متعلق به یک کلون از سلول‌های B، ممکن است به علت هایپرموتاسیون سوماتیک که پس از نوترکیبی VDJ اتفاق می‌افتد متفاوت باشند.

Coinhibitor. یک پروتئین سطحی سلولی که به وسیله سلول‌های عرضه کنندهٔ آنتی‌ژن، سلول‌های B یا T تنظیمی، یا سلول‌های بافتی بارز می‌شوند و به پذیرنده‌های مهاری روی سلول‌های T مجری متصل شده و سیگنال‌های بلوکه کنندهٔ فعالسازی سلول T توسط آنتی‌ژن را القاء می‌کنند. برای مثال PD-L1 یک coinhibitor است که روی انواع مختلف سلولی بارز شده و به PD-1 روی سلول‌های T مجری متصل می‌شود. مسیر PD-L1/PD، به منظور افزایش پاسخ‌های ضد توموری و ضد ویروسی سلول T از نظر درمانی مورد هدف قرار می‌گیرد.

Collectins. خانواده‌ای از پروتئین‌ها نظیر لکتین اتصالی مانوز که با حضور یک دومن شبه کلاژن و یک دومن لکتینی (یعنی اتصال‌یابنده به کربوهیدرات) مشخص می‌شوند. کالکتین‌ها در سیستم ایمنی ذاتی به عنوان پذیرنده‌های شناسایی‌کنندهٔ الگو برای میکروب‌ها عمل می‌کنند و احتمالاً با اتصال به C1q سیستم کمپلمان را فعال می‌نمایند.

Colony-stimulating factors (CSFs). سایتوکاین‌هایی که تکثیر و تمایز سلول‌های پیش‌ساز مغز استخوان را افزایش می‌دهند. CSFها در تکامل گلبول‌های قرمز خون، گرانولوسیت‌ها، مونوسیت‌ها و لنفوسیت‌ها نقش اساسی دارند. نمونه‌هایی از CSFها عبارتند از: فاکتور محرک کلنی گرانولوسیت ـ مونوسیت (GM-CSF)، محرک کلنی گرانولوسیت (G-CSF) و IL-3.

Combinatorial diversity. تنوع ترکیبی در ویژگی‌های Ig و TCR که به واسطهٔ استفاده از ترکیب شدن‌های قطعات متغیر مختلف، تنوع و اتصال قطعات در طی نوترکیبی سوماتیک DNA، در لوکوس‌های Ig و TCR در زمان تکامل سلول‌های B و T ایجاد می‌شود. تنوع ترکیبی که عملکرد آن همراه با تنوع اتصالی است، مکانیسمی برای تولید تعداد زیادی ژن‌های پذیرندهٔ آنتی‌ژنی مختلف از تعداد محدودی قطعهٔ ژنی DNA می‌باشد.

Complement. سیستمی از پروتئین‌های سرمی و سطح سلولی که با همدیگر و سایر عوامل مجری پاسخ‌های ایمنی ذاتی و آداپتیو وارد واکنش می‌شوند. مسیرهای کلاسیک، فرعی و لکتین سیستم کمپلمان به ترتیب توسط کمپلکس‌های آنتی‌ژن ـ آنتی‌بادی یا سطوح میکروبی و لکتین‌های متصل‌شونده به میکروب‌ها فعال می‌شوند و شامل آبشاری از آنزیم‌های پروتئولیتیک هستند که میانجی‌های التهابی و اپسونین‌ها را تولید می‌کنند. هر سه مسیر منجر به تشکیل یک کمپلکس لیزکنندهٔ سلولی انتهائی می‌گردند که در غشاهای سلولی فرو می‌رود.

Complement receptor type 1 (CR1). پذیرنده قطعات C3b و C4b کمپلمان. فاگوسیتها از CR1 جهت درون‌بری ذرات پوشیده شده از C3b یا C4b استفاده می‌کنند. CR1 سطح گلبولهای قرمز خون به منظور پاکسازی کمپلکس‌های ایمنی از گردش خون بکار می‌رود. CR1 تنظیم‌کنندهٔ فعال‌شدن کمپلمان نیز می‌باشد.

Complement receptor type 2 (CR2). پذیرنده‌ای که بر سطح سلول‌های B و سلول‌های دندریتیک فولیکولی بروز می‌کند و به قطعات پروتئولیتیک پروتئین C3 کمپلمان یعنی C3d، C3dg و iC3b متصل می‌شود. CR2 باعث تحریک پاسخ‌های ایمنی هومورال می‌گردد و به این منظور فعال‌شدن سلول‌های B توسط آنتی‌ژن را افزایش می‌دهد و به دام افتادن کمپلکس‌های آنتی‌ژن ـ آنتی‌بادی در مراکز زایگر را تشدید می‌کند. CR2 پذیرنده برای ویروس اپشتاین ـ بار نیز می‌باشد.

Complementarity-determining region (CDR). قطعات کوتاهی از پروتئین‌های Ig و TCR که شامل بیشترین تفاوت از نظر توالی‌های اسید آمینه‌ای در بین آنتی‌بادی‌ها یا TCRهای مختلف می‌باشند و در اتصال به آنتی‌ژن شرکت می‌کنند. همچنین **مناطق بسیار متغیر** نیز نامیده می‌شوند. سه CDR در دومن متغیر هر زنجیرهٔ

پلی‌پپتیدی پذیرندهٔ آنتی‌ژنی و شش CDR در هر مولکول Ig یا TCR دست‌نخورده وجود دارد. این قطعات بسیار متغیر ساختمان‌های حلقوی تشکیل می‌دهند که در کنار همدیگر سطحی را به وجود می‌آورند که مکمل ساختمان سه بعدی آنتی‌ژن اتصال یافته می‌باشد.

Congenic mouse strains. نژادهای موشی خالص که از نظر تمام لوکوس‌های ژنتیکی یکسان هستند به جز لوکوسی که باید از نظر آن متفاوت باشند؛ این نژادها با آمیزش‌های back-cross متوالی و انتخاب آنها بر اساس یک صفت خاص تولید می‌شوند. نژادهای کانژنیکی که تنها از نظر یک آلل MHC خاص با همدیگر تفاوت دارند، در تعیین عملکرد مولکول‌های MHC بسیار سودمند هستند.

congenital immunodeficiency. نوعی نقص ژنتیکی که در آن نقص به ارث رسیده در بعضی از عوامل ایمنی ذاتی یا آداپتیو سیستم ایمنی، موجب یک کمبود ایمنی می‌شود که با افزایش استعداد ابتلا به عفونت‌ها همراه می‌گردد. نقص ایمنی مادرزادی اغلب در اوایل دوران نوزادی و کودکی یا در موارد نادر دیرتر بروز می‌یابد. **نقص ایمنی اولیه** معادل نقص ایمنی مادرزادی است.

Constant (C) region. قسمتی از زنجیره‌های پلی‌پپتیدی Ig یا TCR که توالی آنها در بین کلون‌های مختلف یکسان می‌باشد و در اتصال به آنتی‌ژن شرکت نمی‌کند.

Contact sensitivity. یک مرحله از پاسخ‌دهی ایمنی به مواد شیمیایی معین که منجر به واکنش‌های ازدیاد حساسیت دیررس با واسطه سلول‌های T متعاقب یک تماس پوستی می‌شود. موادی نظیر یون‌های نیکل یا اوروشیول سم موجود در گیاه پیچک، که ازدیاد حساسیت تماسی ایجاد می‌کنند، به پروتئین‌های خودی موجود بر سطح APCها متصل شده و آنها را تغییر می‌دهند تا توسط سلول‌های $CD4^{+}T$ یا $CD8^{+}$ مورد شناسائی قرار گیرند.

Coreceptor. کمک پذیرندهٔ سطحی لنفوسیت‌ها که هم زمان با اتصال Ig غشائی یا TCR به آنتی‌ژن، به کمپلکس آنتی‌ژن متصل می‌شود و سیگنال‌های لازم برای فعال‌شدن مناسب لنفوسیت‌ها را ارسال می‌کند. CD4 و CD8 کمک‌پذیرنده‌های سلول T هستند که به نواحی غیر پلی‌مورفیک مولکول MHC متصل می‌شوند و به طور هم زمان TCR نیز به واحدهای پلی‌مورفیک همان MHC (و پپتید چسبیده به آن) اتصال می‌یابد. CR2 کمک‌پذیرندهٔ سلول‌های B است که به آنتی‌ژن‌های اپسونیزه شده توسط کمپلمان متصل می‌شود، در عین حال که Ig غشائی به طور هم زمان به ناحیهٔ دیگری از همان آنتی‌ژن اتصال می‌یابد.

Costimulator. کمک محرک مولکول بارز شده بر سطح APCها در پاسخ به محرک‌های ایمنی ذاتی، که تحریک لازم، علاوه بر تحریکات آنتی‌ژنی (سیگنال دوم) که برای فعال‌نمودن سلول‌های T دست‌نخورده لازم است را فراهم می‌کند. شناخته شده ترین کمک‌محرک‌ها، مولکول‌های B7 (CD86 و +CD8) موجود بر سطح APCهای حرفه‌ای هستند که به پذیرندهٔ CD28 بر سطح سلول‌های T متصل می‌شوند. سایر costimulatorها به پذیرنده‌هایی وصل می‌شوند که روی سلول‌های T فعال شده بارز می‌شوند و در نتیجه منجر به افزایش پاسخ‌های اجرایی می‌گردند.

CpG nucleotides. توالی‌های سیتیدین ـ گوانین غیرمتیله که در DNA میکروبی یافت می‌شوند و پاسخ‌های ایمنی ذاتی را تحریک می‌کنند. نوکلئوتیدهای CpG توسط TLR-9 شناسایی می‌شوند، و دارای خصوصیات ادجوانتی در سیستم ایمنی پستانداران هستند.

پروتئین واکنشگر C‏ C-reactive protein (CRP). یکی از اعضای خانوادهٔ پنتراکسین از پروتئین‌های پلاسمائی که در پاسخ‌های ایمنی ذاتی در عفونت‌های باکتریائی دخالت دارند. CRP یک عامل واکنشگر فاز حاد است که به کپسول باکتری‌های پنوموکوکی متصل می‌شود. CRP به C1q نیز اتصال می‌یابد و در نتیجه می‌تواند کمپلمان را فعال کند یا از طریق واکنش‌دادن با پذیرنده‌های C1q فاگوسیتی به عنوان اپسونین عمل نماید. افزایش سرمی CRP یک مارکر التهاب می‌باشد.

آزمون کراس مچ Cross-matching. نوعی آزمون غربالگری است که برای به حداقل رساندن احتمال واکنش‌های انتقال خون ناسازگار یا رد پیوند در بیمارانی که نیازمند انتقال خون یا پیوند عضو هستند، انجام می‌گیرد و برای این منظور وجود آنتی‌بادی‌های از پیش

ساخته شده بر علیه آنتی‌ژن‌های سطحی سلول دهنده (معمولاً آنتی‌ژن‌های گروه خونی یا آنتی‌ژن‌های MHC) مورد بررسی واقع می‌شود. در این آزمون، سرم گیرنده را با لکوسیت‌ها یا گلبول‌های قرمز خون اهداءکنندگان عضو مخلوط کرده و آگلوتیناسیون یا لیز سلولی وابسته به کمپلمان را بررسی می‌کنند.

عرضه متقاطع Cross-presentation. مکانیسمی که از طریق آن یک APC حرفه‌ای باعث فعال‌شدن (یا حساس‌شدن) یک $CD8^+$ CTL دست‌نخورده با ویژگی برای آنتی‌ژن‌های سلول سوم (نظیر سلول آلوده به ویروس یا سلول توموری) می‌شود. برای نمونه، حساس‌شدن متقاطع زمانی اتفاق می‌افتد که یک سلول آلوده (اغلب آپوپتوتیک) توسط APC حرفه‌ای بلعیده می‌شود و آنتی‌ژن‌های میکروبی پس از پردازش در کنار مولکول‌های MHC کلاس I عرضه می‌گردند یعنی دقیقاً همان طوری که در مورد سایر آنتی‌ژن‌های فاگوسیت شده عمل می‌شود. APC حرفه‌ای کمک‌محرکهای لازم برای سلولهای T را نیز تأمین می‌کند. این پدیده را **حساس‌شدن متقاطع** نیز می‌نامند.

CTLA-4. CTLA-4 یک پروتئین از خانوادهٔ بزرگ Ig، که روی سطح سلول‌های T مجری و Treg بارز شده و به B7-1 و B7-2 با میل پیوندی بالا وصل می‌شود و دارای نقش اساسی در مهار پاسخ‌های سلول T می‌باشد. CTLA-4 برای عملکرد Treg و تحمل سلول T به آنتی‌ژن‌های خودی ضروری است.

C-type lectin. عضوی از خانواده بزرگ پروتئین‌های متصل‌شونده به کربوهیدرات وابسته به کلسیم که بسیاری از آنها نقش‌های مهمی در ایمنی آداپتیو و ذاتی دارند. برای مثال لکتین‌های شیر ـ C محلول به ساختارهای کربوهیدراتی میکروبی متصل شده و فاگوسیتوز یا فعال‌شدن کمپلمان را میانجی‌گری می‌کنند (برای مثال لکتین متصل‌شونده به مانوز، دکتین‌ها، کلکتین‌ها و فیکولین‌ها).

Cutaneous immune system. اجزایی از سیستم‌های ایمنی ذاتی و آداپتیو که در پوست یافت می‌شوند و به صورت کاملاً تخصص‌یافته در کنار همدیگر عمل می‌کنند تا پاتوژن‌های روی سطح پوست یا درون پوست را شناسایی کرده و به آنها پاسخ دهند و نیز در ایجاد هومئوستاز با میکروب‌های همزیست را حفظ نمایند. اجزاء سیستم ایمنی جلدی شامل کراتینوسیت‌ها، سلول‌های لانگرهانس، سلول‌های دندریتی پوستی، لنفوسیت‌های درون اپی‌تلیالی و لنفوسیت‌های درم هستند.

Cyclic GMP-AMP synthase. سنسور سیتوزولی DNA هستند که GMP-AMP حلقوی را به عنوان پیام‌رسان ثانویه تولید می‌کنند و از آداپتورهای STING جهت القای سنتز اینترفرون تیپ I بهره می‌جوید.

Cyclosporine. یک مهارکنندهٔ کلسینورین که به طور وسیعی به عنوان یک داروی سرکوبگر ایمنی مورد استفاده قرار گرفته و با مهار فعال‌شدن سلول‌های T جلوی رد آلوگرافت را می‌گیرد. سایکلوسپورین (که سایکلوسپورین A نیز نامیده می‌شود) به پروتئین سیتوزولی به نام سایکلوفیلین متصل می‌شود و کمپلکس‌های سایکلوسپورین ـ سایکلوفیلین به کلسی‌نورین اتصال یافته و آن را مهار می‌کنند و در نتیجه جلوی فعال‌شدن و انتقال فاکتور نسخه‌برداری NFAT به هسته را می‌گیرند.

Cytokines. پروتئین‌هائی که به وسیلهٔ انواع مختلف سلول‌ها تولید و ترشح می‌شوند و واکنش‌های التهابی و ایمنی را میانجیگری می‌کنند. سایتوکاین‌ها میانجی‌های اصلی ارتباط بین سلول‌های سیستم ایمنی می‌باشند.

Cytosolic DNA sensors (CDSs). مولکول‌هایی هستند که DNA دورشته‌ای میکروب‌ها را در سیتوزول تشخیص داده و مسیرهای سیگنال‌رسانی را جهت آغاز پاسخ‌های ضد میکروبی نظیر تولید اینترفرون تیپ I و اتوفاژی را فعال می‌کنند.

Cytotoxic (or cytolytic) T lymphocyte (CTL). نوعی لنفوسیت T که عمل اجرائی اصلی آن، شناسائی و کشتن سلول‌های آلوده به ویروس‌ها یا سایر میکروب‌های درون سلولی در بدن میزبان است. CTLها معمولاً CD8 را بروز می‌دهند و پپتیدهای میکروبی را در کنار مولکول‌های MHC کلاس I شناسائی می‌کنند. کشتن سلول‌های آلوده توسط CTLها از طریق آزادکردن محتوای گرانول‌های سیتوپلاسمی به درون سیتوزول

سلول‌های آلوده صورت می‌گیرد که منجر به مرگ آپوپتوتیک می‌شود.

Damage associated molecular patterns (DAMPs). الگوهای مولکولی وابسته به آسیب مولکول‌های اندوژن که توسط سلول‌های آسیب‌دیده یا در حال مرگ تولید یا رها می‌شوند و به پذیرنده‌های شناسایی الگو متصل شده و پاسخ‌های ایمنی ذاتی را تحریک می‌کنند. مثال‌هایی از آنها شامل پروتئین high-mobility group box 1 (HMGB1)، ATP خارج سلولی و اسید اوریک هستند.

Death receptors. پذیرنده‌های غشای پلاسمایی که روی انواع مختلف سلولی بیان شده و متعاقب اتصال لیگاند، سیگنال‌هایی را که منجر به فراخوانی پروتئین آداپتور FADD (پروتئین مرتبط با Fas حاوی دومن مرگ) می‌شود را انتقال داده و بدین ترتیب باعث فعال‌سازی کاسپاز ۸ شده و در نهایت مرگ سلول آپوپتوتیک را موجب می‌شود. همهٔ پذیرنده‌های مرگ نظیر FAS، TRALI و TNFR متعلق به خانوادهٔ بزرگ پذیرندهٔ TNF می‌باشند.

Dectins. پذیرنده‌های شناسایی الگو بیان شده روی سلول‌های دندریتیک که کربوهیدرات‌های غشاء سلول قارچ‌ها را شناسایی کرده و وقایع سیگنالینگی را القاء می‌کنند که التهاب را القاء کرده و پاسخ‌های ایمنی آداپتیو را ارتقاء می‌دهند.

Defensins. پپتیدهای غنی از سیستئین تولیدشده توسط سلول‌های سد اپی‌تلیال در پوست، روده، ریه و سایر بافت‌ها و گرانول‌های نوتروفیل‌ها که به عنوان آنتی‌بیوتیک‌های وسیع‌الطیف عمل کرده و تعداد زیادی از باکتری‌ها و قارچ‌ها را از بین می‌برند. ساخت دیفنسین‌ها در پاسخ به تحریک پذیرنده‌های سیستم ایمنی ذاتی مانند پذیرنده‌های شبه Toll و سایتوکاین‌های التهابی مانند IL-1 و TNF افزایش می‌دهد.

Delayed-type hypersensitivity (DTH). نوعی واکنش ایمنی که در آن فعال‌شدن ماکروفاژها توسط سلول‌های T و التهاب سبب ایجاد آزار بافتی می‌شود. واکنش DTH در برابر تزریق زیرجلدی آنتی‌ژن اغلب به عنوان روشی برای ارزیابی ایمنی سلولی به کار می‌رود (نظیر تست پوستی با استفاده از مشتق پروتئینی خالص‌شده که برای ارزیابی ایمنی در برابر ***مایکوباکتریوم توبرکولوزیس*** مورد استفاده قرار می‌گیرد).

Dendritic cells. سلول‌هایی که از مغز استخوان منشاء گرفته و در بافت‌های اپی‌تلیال و لنفاوی یافت می‌شوند و از نظر مرفولوژی با زوائد غشائی باریک مشخص می‌گردند. زیرگروه‌های زیادی از سلول‌های دندریتیک با عملکردهای مختلف وجود دارند. سلول‌های دندریتیک کلاسیک، به عنوان سلول‌های نگهبان (پاسدار) ذاتی عمل کرده و برای لنفوسیت‌های T بکر در جریان فعالسازی تبدیل به APC می‌شوند، و در آغاز پاسخ‌های ایمنی آداپتیو در برابر آنتی‌ژن‌های پروتئینی نقش مهمی دارند. سلول‌های دندریتی کلاسیک نابالغ (در حال استراحت) برای القاء تحمل به آنتی‌ژن‌های خودی اهمیت دارند. سلول‌های دندریتی پلاسماسیتوئیدی مقدار زیادی اینترفرون نوع ۱ در پاسخ به مواجهه با ویروس‌ها تولید می‌کنند.

Desensitization. روشی برای درمان بیماری‌های ازدیاد حساسیت زودرس (آلرژی‌ها) که از طریق تجویز متوالی دوزهای پائین آنتی‌ژنی که شخص نسبت به آن آلرژی دارد، صورت می‌پذیرد. این روش اغلب جلوی بروز واکنش‌های آلرژیک شدید را پس از قرارگرفتن در معرض آنتی‌ژن‌های محیطی می‌گیرد ولی مکانیسم آن به خوبی شناخته نشده است.

Determinant. ناحیهٔ خاصی از یک آنتی‌ژن ماکرومولکولی که به آنتی‌بادی متصل می‌شود. در مورد آنتی‌ژن‌های پروتئینی که توسط سلول‌های T مورد شناسائی قرار می‌گیرند، شاخص در واقع ناحیهٔ پپتیدی است که به مولکول MHC متصل می‌شود تا توسط TCR شناسائی شود. مترادف **اپی‌توپ** است.

Diacylglycerol (DAG). مولکول سیگنال‌دهندهٔ غشائی که بر اثر هیدرولیز فسفولیپید درون غشائی به نام فسفاتیدیل اینوزیتول ۴ و ۵ ـ بی‌فسفات (PIP_2) توسط فسفولیپاز C ($PLC\gamma_1$) در جریان فعال‌شدن لنفوسیت‌ها توسط آنتی‌ژن تولید می‌شود. وظیفهٔ اصلی DAG فعال نمودن آنزیمی به نام پروتئین کیناز C است که در تولید

فاکتورهای نسخه‌برداری فعال شرکت می‌کند.

DiGeorge syndrome. نقص انتخابی سلول‌های T که به علت نوعی ناهنجاری مادرزادی به وجود می‌آید و منجر به اختلال در پیدایش تیموس، غدد پاراتیروئید و سایر ساختمان‌هائی می‌شود که از بن‌بست‌های سوم و چهارم حلقی منشاء می‌گیرند.

Direct antigen presentation (or direct allorecognition). عرضهٔ مولکول‌های MHC آلوژن بر سطح سلول‌های بافت پیوندی، به سلول‌های T فرد گیرندهٔ پیوند که منجر به فعال‌شدن سلول‌های T می‌گردد، بدون اینکه نیازی به پردازش آنتی‌ژن باشد. شناسائی مستقیم مولکول‌های MHC آلوژن نوعی واکنش متقاطع است که در آن TCR طبیعی که مولکول MHC خودی به همراه پپتید بیگانه را شناسائی می‌کند، با مولکول MHC آلوژن به همراه پپتید واکنش متقاطع ایجاد می‌کند. عرضهٔ مستقیم تا حدودی مسئول پاسخ‌های قوی سلول T در برابر آلوگرافت‌ها می‌باشد.

Diversity. وجود تعداد بسیار زیادی از لنفوسیت‌ها با ویژگی‌های آنتی‌ژنی مختلف در یک فرد را گویند. تنوع، خصوصیت اصلی سیستم ایمنی آداپتیو می‌باشد و به علت متغیربودن ساختمان نواحی اتصال به آنتی‌ژن پذیرنده‌های لنفوسیتی برای آنتی‌ژن‌ها (آنتی‌بادی‌ها و TCRها) به وجود می‌آید.

Diversity (D) segments. توالی‌های کدکنندهٔ کوتاه بین قطعات ژنی متغیر (V) و ثابت (C) در لوکوس‌های زنجیرهٔ سنگین Ig و β و TCR γ که در جریان تکامل لنفوسیت‌ها، همراه با قطعات J دستخوش نوترکیبی سوماتیک با قطعات V می‌شوند. DNA بازآرائی شدهٔ VDJ، انتهای کربوکسی نواحی V پذیرندهٔ آنتی‌ژنی شامل نواحی بسیار متغیر (CDR) سوم را کد می‌کند. استفاده تصادفی از قطعات D در ایجاد تنوع در گنجینهٔ پذیرندهٔ آنتی‌ژنی شرکت می‌نماید.

DNA vaccine. واکسنی که شامل یک پلاسمید باکتریائی حاوی DNA مکمل کدکنندهٔ یک آنتی‌ژن پروتئینی می‌باشد. کارائی واکسن‌های DNA به این دلیل است که APCهای حرفه‌ای در بدن با پلاسمید آلوده شده و پپتیدهای ایمونوژنی را عرضه می‌کنند که باعث به وجودآمدن پاسخ‌های اختصاصی می‌شوند. علاوه بر این، DNA پلاسمید دارای نوکلئوتیدهای CpG می‌باشد که به عنوان ادجوان‌های قوی عمل می‌کنند.

Double-negative thymocyte. زیررده‌ای از سلول‌های T در حال تکامل (تیموسیت‌ها) در تیموس که CD4 یا CD8 را بروز نمی‌دهند. بیشتر تیموسیت‌های دوگانه منفی در مراحل اولیهٔ تکامل خود هستند و پذیرنده‌های آنتی‌ژنی را بروز نمی‌دهند. این سلول‌ها در مرحلهٔ دوگانه مثبت حد واسط یعنی پیش از تکامل بیشتر به سلول‌های T یگانه مثبت بارزکنندهٔ CD4 یا CD8، هر دو مولکول CD4 و CD8 را بروز خواهند داد.

Double-positive thymocyte. زیررده‌ای از سلول‌های T در حال تکامل (تیموسیت‌ها) در تیموس که در مرحلهٔ تکاملی حد واسط هستند و هر دو مولکول CD4 و CD8 را بروز می‌دهند. تیموسیت‌های دوگانه مثبت TCRها را نیز بارز می‌کنند و دستخوش فرآیندهای گزینش می‌شوند و سلول‌های زنده مانده به سلول‌های T یگانه بارزکنندهٔ CD4 یا CD8 تکامل پیدا می‌کنند.

Ectoparasites. انگل‌هائی نظیر کنه و مایت که بر روی بدن یک حیوان زندگی می‌کنند. سیستم‌های ایمنی ذاتی و آداپتیو هر دو در دفاع بر علیه اکتوپارازیت‌ها وارد عمل می‌شوند و معمولاً مراحل لاروی این ارگانیسم‌ها را از بین می‌برند.

Effector cells. سلول‌هائی که در جریان یک پاسخ ایمنی اعمال اجرائی انجام می‌دهند، نظیر ترشح سایتوکاین‌ها (مانند سلول‌های T یاریگر)، کشتن میکروب‌ها (مانند ماکروفاژها)، کشتن سلول‌های میزبان که آلوده به میکروب هستند (مانند CTLها) یا ترشح آنتی‌بادی‌ها (مانند سلول‌های B تمایز یافته).

Effector phase. مرحله‌ای از پاسخ ایمنی بعد از مراحل شناسائی و فعال‌شدن که در جریان آن آنتی‌ژن‌های بیگانه از بین می‌روند یا غیرفعال می‌شوند. برای نمونه در یک پاسخ ایمنی هومورال، مرحلهٔ اجرائی با فعال‌شدن کمپلمان توسط آنتی‌بادی و فاگوسیتوز باکتری‌های اپسونیزه‌شده با آنتی‌بادی و کمپلمان مشخص می‌شود.

Endosome. یک وزیکول درون سلولی متصل به غشا که در جریان پردازش آنتی‌ژن، پروتئین‌های خارج سلولی به

درون آنها فرو برده می‌شوند. اندوزوم‌ها pH اسیدی دارند و دارای آنزیم‌های پروتئولیتیکی هستند که پروتئین‌ها را به پپتیدهائی تجزیه می‌کنند که به مولکول‌های MHC کلاس II متصل می‌شوند. زیرردهای از اندوزوم‌های غنی از MHC کلاس II به نام MIIC نقش اساسی در پردازش و عرضهٔ آنتی‌ژن از طریق مسیر کلاس II دارند (اندوزوم‌ها در همهٔ سلول‌ها یافت می‌شوند و در فروبردن عواملی که در پردازش شرکت نمی‌کنند نقش دارند).

Endotoxin. یکی از اجزاء دیوارهٔ سلولی باکتری‌های گرم منفی به نام **لیپوپلی ساکارید** (LPS) که از باکتری‌های در حال مرگ رها می‌شود و پاسخ‌های التهابی ایمنی ذاتی را توسط اتصال به TLR4 روی بسیاری از انواع مختلف سلولی، نظیر فاگوسیت‌ها، سلول‌های اندوتلیال، سلول‌های دندریتی، و سلول‌های اپی‌تلیال سد کننده تحریک می‌کنند. اندوتوکسین دارای هر دو جزء لیپیدی و بخش‌های کربوئیدراتی (پلی‌ساکاریدی) می‌باشد.

Enhancer. توالی نوکلئوتیدی تنظیمی در یک ژن که بالاتر یا پائین‌تر از پروموتر قرار گرفته است، به فاکتورهای نسخه‌برداری متصل می‌شود و فعالیت پروموتر را افزایش می‌دهد. در سلول‌های سیستم ایمنی، تشدید کننده‌ها سیگنال‌های سطحی سلول را جمع کرده و باعث افزایش نسخه‌برداری از ژن‌های کدکنندهٔ بسیاری از پروتئین‌های اجرائی پاسخ ایمنی نظیر سایتوکاین‌ها می‌شوند.

Envelope glycoprotein (Env). گلیکوپروتئین غشائی کدشده به وسیلهٔ یک رتروویروس که بر غشای پلاسمائی سلول‌های آلوده و نیز پوشش غشائی ذرات ویروسی که از سلول میزبان مشتق شده است، بروز می‌کند. پروتئین‌های Env اغلب برای عفونت‌زائی ویروس مورد نیاز هستند. پروتئین‌های Env، HIV شامل gp41 و gp120 می‌باشند که به ترتیب به CD4 و پذیرنده‌های کموکاینی بر سطح سلول‌های T انسان متصل می‌شوند و باعث فیوژن غشاهای ویروس و سلول T می‌گردند.

Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). روشی که با استفاده از آن مقدار یک آنتی‌ژن ثابت شده بر روی یک سطح جامد را تعیین می‌کنند و برای این منظور از یک آنتی‌بادی اختصاصی استفاده می‌نمایند که به طور کووالان به آنزیمی متصل شده است. مقدار آنتی‌بادی که به آنتی‌ژن اتصال می‌یابد، بستگی به مقدار آنتی‌ژن موجود دارد و برای تعیین آن، تبدیل سوبسترای بی‌رنگ به محصول رنگی توسط آنزیم اتصال یافته را با روش اسپکتروفتومتری اندازه می‌گیرند.

Eosinophil. گرانولوسیت مشتق از مغز استخوان که در ارتشاح التهابی واکنش‌های مرحلهٔ دیررس ازدیاد حساسیت زودرس به فراوانی یافت می‌شود و در بسیاری از فرآیندهای پاتولوژیک بیماری‌های آلرژیک مشارکت می‌نماید. ائوزینوفیل‌ها در دفاع بر علیه انگل‌های برون سلولی نظیر کرم‌ها نقش مهمی دارند.

Epitope. ناحیهٔ خاصی از یک آنتی‌ژن ماکرومولکولی که به آنتی‌بادی متصل می‌شود. در مورد آنتی‌ژن‌های پروتئینی که توسط سلول‌های T مورد شناسائی قرار می‌گیرند، اپی‌توپ در واقع ناحیهٔ پپتیدی است که به مولکول MHC متصل می‌شود تا توسط TCR شناسائی شود. مترادف **شاخص** است.

Epitope spreading. در خودایمنی، ایجاد پاسخ‌های ایمنی به چندین اپی‌توپ، هنگامی که یک بیماری خودایمن که به طور اولیه با هدف قرار دادن یک اپی‌توپ پیشرفت کرده است، احتمالاً از طریق شکست بیشتر تولرانس و آزادشدن آنتی‌ژن‌های بافتی اضافی می‌باشد که در نتیجه فرآیند التهابی القا شده به وسیله پاسخ اولیه ایجاد می‌شود.

Epstein-Barr virus (EBV). ویروس DNA دو رشته‌ای از خانوادهٔ هرپس ویروس‌ها که عامل اتیولوژیک مونونوکلئوز عفونی بوده و با تعدادی از تومورهای بدخیم سلول B و کارسینوم نازوفارنکس در ارتباط می‌باشد. EBV از طریق اتصال اختصاصی به CR2 (CD21)، لنفوسیت‌های B و برخی از سلول‌های اپی‌تلیال را آلوده می‌کند.

Experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE). مدل حیوانی بیماری خودایمن تخریب‌کنندهٔ میلین در سیستم عصبی مرکزی (مانند مالتیپل اسکلروزیس) که از طریق ایمونیزه کردن جوندگان با اجزاء غلاف میلینی اعصاب (نظیر پروتئین اصلی میلین) به

همراه ادجوان ایجاد می‌شود. بیماری تا حدود زیادی توسط سلول‌های $CD4^+$ T ترشح‌کنندهٔ سایتوکاین به وجود می‌آید که برای پروتئین‌های غلاف میلین ویژگی دارند.

Fab (fragment, antigen-binding). قسمتی از یک آنتی‌بادی که ابتدا از طریق پروتئولیز IgG که شامل یک زنجیرهٔ سبک کامل و قطعه‌ای از زنجیرهٔ سنگین یعنی دومن متغیر و تنها اولین دومن ثابت می‌باشد. قطعهٔ Fab توانائی اتصال یک ظرفیتی به آنتی‌ژن را دارد ولی نمی‌تواند با پذیرنده‌های IgG Fc بر سطح سلول‌ها یا با کمپلمان وارد واکنش شود. بنابراین، از فرآورده‌های Fab در کارهای تحقیقاتی و درمانی زمانی که اتصال به آنتی‌ژن مورد توجه است بدون اینکه نیازی به فعال‌شدن اعمال اجرائی باشد، استفاده می‌کنند. (قطعهٔ ′Fab ناحیهٔ لولای زنجیرهٔ سنگین را نیز حفظ می‌کند.)

$F(ab')_2$. قسمتی از یک مولکول ایمونوگلبولین (در ابتدا توسط پروتئولیز IgG تولید می‌شود) که شامل دو زنجیرهٔ سبک کامل و تنها دومن متغیر، اولین دومن ثابت و ناحیهٔ لولای دو زنجیرهٔ سنگین می‌باشد. قطعات $F(ab')_2$ ناحیهٔ اتصال به آنتی‌ژن دوظرفیتی مولکول IgG دست‌نخورده را به طور کامل حفظ می‌کنند ولی نمی‌توانند به پذیرنده‌های کمپلمان یا IgG Fc متصل شوند. در کارهای تحقیقاتی و درمانی زمانی که تنها اتصال به آنتی‌ژن مورد توجه است بدون این که نیازی به اعمال اجرائی آنتی‌بادی باشد، از قطعات $F(ab')_2$ استفاده می‌کنند.

Fas (CD95). عضوی از خانوادهٔ پذیرندهٔ TNF که بر سطح سلول‌های T و بسیاری از سلول‌های دیگر بروز می‌کند و باعث آغاز آبشار انتقال سیگنالی می‌شود که به مرگ آپوپتوتیک سلول می‌انجامد. مسیر مرگ زمانی آغاز می‌شود که Fas به لیگاند Fas بر سطح سلول‌های T فعال‌شده اتصال یابد. کشته‌شدن سلول‌های T با میانجیگری Fas را مرگ سلولی القاءشده بر اثر فعال‌شدن می‌نامند که نقش مهمی در حفظ تحمل به خود دارد. موتاسیون در ژن *Fas* بیماری خودایمن سیستمیک را به وجود می‌آورد (death receptor را نیز ببیند).

Fas ligand (CD95 ligand). پروتئین غشائی که از اعضای خانوادهٔ پروتئینهای TNF می‌باشد و بر سطح سلول‌های T فعال‌شده بروز می‌کند. لیگاند Fas به پذیرندهٔ مرگ Fas متصل شده و یک مسیر انتقال سیگنال را فعال می‌کند که به مرگ آپوپتوتیک سلول بارزکنندهٔ Fas می‌انجامد. موتاسیون در ژن لیگاند Fas در موش‌ها، بیماری خودایمن سیستمیک را به وجود می‌آورد.

Fc (fragment, crystalline). ناحیه‌ای از یک مولکول آنتی‌بادی که می‌تواند از طریق پروتئولیز IgG به دست آید که تنها حاوی نواحی انتهای کربوکسی دو زنجیرهٔ سنگین است که از طریق پیوند دی‌سولفیدی به همدیگر چسبیده‌اند. ناحیهٔ Fc مولکول Ig با اتصال به پذیرنده‌های سطحی سلول یا پروتئین C1q کمپلمان اعمال اجرائی را میانجی‌گری می‌کند. (علت نامگذاری قطعات Fc آن است که تمایل به کریستالیزه‌شدن از حالت محلول را دارند.)

Fc receptor. پذیرندهٔ سطحی سلول که برای ناحیهٔ ثابت در انتهای کربوکسی مولکول Ig ویژگی دارد. پذیرنده‌های Fc معمولاً کمپلکس‌های پروتئینی چند زنجیره‌ای هستند که شامل اجزای انتقال‌دهندهٔ سیگنال و نیز اتصال یابنده به Ig می‌باشند. پذیرنده‌های Fc مختلفی وجود دارند که دارای ویژگی برای ایزوتایپ‌های متفاوت IgG، IgE و IgA هستند. پذیرنده‌های Fc بسیاری از اعمال اجرائی وابسته به سلول آنتی‌بادی‌ها نظیر فاگوسیتوز آنتی‌بادی‌های چسبیده به آنتی‌ژن‌ها، فعال‌شدن ماست‌سل‌ها توسط آنتی‌ژن، و هدایت سلول‌های NK به طرف سلول‌های هدف و فعال‌نمودن آنها را میانجیگری می‌کنند.

FcεRI. پذیرندهٔ دارای میل پیوندی بالا برای ناحیهٔ ثابت انتهای کربوکسی مولکول‌های IgE که بر سطح ماست‌سل‌ها و بازوفیل‌ها بروز می‌کند. مولکول‌های FcεRI بر سطح ماست‌سل‌ها معمولاً توسط IgE اشغال می‌شوند و اتصال متقاطع این کمپلکس‌های IgE-FcεRI توسط آنتی‌ژن باعث فعال‌شدن ماست‌سل‌ها و آغاز واکنش‌های ازدیاد حساسیت زودرس می‌گردد.

Fcγ receptor (FcγR). پذیرندهٔ سطحی سلول که برای ناحیهٔ ثابت انتهای کربوکسی مولکولهای IgG ویژگی دارد. پذیرنده‌های Fcγ مختلفی وجود دارند که عبارتند از: FcγRI با میل پیوندی بالا که فاگوسیتوز توسط ماکروفاژها و نوتروفیل‌ها را میانجیگری می‌کند، FcγRIIB با میل پیوندی پائین که سیگنال‌های مهاری در سلول‌های B ارسال می‌کند و FcγRIIIA با میل پیوندی پائین که باعث هدف‌دارشدن و فعال‌شدن سلول‌های NK می‌شود.

Ficolins. پروتئین‌های پلاسمایی هگزامری سیستم ایمنی ذاتی که دارای دومین‌های شبه‌کلاژن و شبه‌فیبرینوژن شناسایی کننده کربوهیدرات هستند که به اجزاء جدار سلول باکتری‌های گرم مثبت متصل شده و آنها را اپسونیزه کرده و کمپلمان را فعال می‌کنند.

First-set rejection. رد آلوگرافت در فردی که قبلاً پیوندی دریافت نکرده یا به نحوی با آلوآنتی‌ژن‌های بافتی همان دهنده برخورد نداشته است. رد مرحلهٔ اول معمولاً ۷ تا ۱۰ روز طول می‌کشد.

FK-506. داروی سرکوبگر ایمنی (که تاکرولیموس نیز خوانده می‌شود) که همانند سایکلوسپورین با مهار نسخه‌برداری ژنی سایتوکاین‌ها در سلول‌های T، جلوی رد آلوگرافت را می‌گیرد. FK-506 به پروتئین سیتوزولی به نام پروتئین اتصالی FK-506 متصل می‌شود و کمپلکس حاصله با اتصال به کالسی‌نورین جلوی فعال‌شدن فاکتور نسخه‌برداری NFAT و جابجائی آن به هسته را می‌گیرد.

Flow cytometry. روشی برای تجزیه و تحلیل فنوتایپ جمعیت‌های سلولی که به دستگاه پیشرفته‌ای (فلوسیتومتر) نیاز دارد که می‌تواند فلورسانس هر یک از سلول‌های موجود در سوسپانسیون را تشخیص دهد و در نتیجه تعداد سلول‌های بروزدهندهٔ مولکولی را که پروب فلورسانس به آن اتصال یافته است، و نیز میزان نسبی مولکول بارز شده را تعیین نماید. سوسپانسیون‌های سلولی با آنتی‌بادی‌ها یا سایر پروب‌های نشان‌دار با فلورسانس انکوبه می‌شوند و مقدار پروب اتصال‌یافته به هر یک از سلول‌های جمعیت با عبوردادن سلول‌ها از بین یک فلوریمتر با منبع نور لیزر اندازه‌گیری می‌گردد.

Fluorescence-activated cell sorter (FACS). تغییریافته فلوسیتومتر که با استفاده از آن سلول‌های موجود در یک جمعیت مخلوط بر اساس نوع و میزان اتصال پروب فلورسانس به آنها خالص می‌گردند. در ابتدا سلول‌ها با پروبی نظیر آنتی‌بادی اختصاصی یکی از آنتی‌ژن‌های سطحی جمعیت سلولی که نشان‌دار با فلورسانس است، رنگ‌آمیزی می‌شوند. سپس سلول‌ها از بین یک فلوریمتر با منبع نور لیزر عبور داده شده و در میدان‌های الکترومغناطیسی منحرف می‌شوند که شدت و جهت آنها بسته به شدت سیگنال فلورسانس اندازه‌گیری شده، فرق خواهد کرد.

Follicle. به **Lymphoid follicle** نگاه کنید.

Follicular dendritic cells (FDCs). سلول‌های موجود در فولیکول‌های لنفاوی اعضای لنفوئیدی ثانویه که پذیرنده‌های کمپلمان، پذیرنده‌های Fc و لیگاند CD40 را بروز می‌دهند و دارای زوائد سیتوپلاسمی طویلی هستند که شبکهٔ پیوسته‌ای را در فولیکول به وجود می‌آورند. سلول‌های دندریتی فولیکولی آنتی‌ژن‌ها را بر سطح خود بروز می‌دهند تا مورد شناسائی سلول‌های B قرار گیرند و در فعال‌سازی و گزینش سلول‌های B بروزدهندهٔ Ig غشائی دارای میل پیوندی بالا در جریان فرآیند بلوغ میل پیوندی نقش مهمی ایفاء می‌کنند. این سلول‌ها غیرخونساز هستند (منشأ آنها از مغز استخوان نمی‌باشد).

Follicular helper T cell (Tfh). سلول‌های T یاریگر فولیکولار را مشاهده کنید.

N-formylmethionine. اسید آمینه‌ای که پروتئینهای باکتریایی و نه پروتئینهای پستانداران (بجز پروتئینهایی که در میتوکندریها ساخته می‌شوند) را آغاز می‌کند و به عنوان سیگنالی از وجود آلودگی برای سیستم ایمنی ذاتی عمل می‌کند. پذیرنده‌های اختصاصی بر پپتیدهای حاوی N ـ فورمیل متیونین بر سطح نوتروفیلها وجود دارند که سبب فعال‌شدن آنها می‌شوند.

$FoxP_3$. یک خانواده forkhead فاکتور نسخه‌برداری که توسط سلول‌های T تنظیم کننده $CD4^+$ بارز می‌شود و برای بلوغ آنها لازم است. موتاسیون‌ها در FoxP3 در موش‌ها و انسان‌ها منجر به فقدان سلول‌های T تنظیم کننده $CD25^+$ و بیماری خودایمن چندارگانی می‌شود.

$\gamma\delta$ T cell receptor ($\gamma\delta$ TCR). نوعی TCR که با $\alpha\beta$TCR فراوانتر تفاوت دارد و بر سطح زیررده‌ای از سلول‌های T که به طور عمده در بافت‌های محافظ اپی‌تلیال یافت می‌شوند، بروز می‌کند. اگرچه از نظر ساختمانی شباهت زیادی به $\alpha\beta$TCR دارد ولی اشکالی از آنتی‌ژن‌ها که توسط $\gamma\delta$TCRها شناسائی می‌شوند، به خوبی شناخته شده‌اند؛ این سلول‌ها پپتیدهای اتصال یافته به مولکول‌های MHC پلی‌مورفیک را شناسایی نمی‌کنند.

G Protein-coupled receptor family. خانواده متنوعی از پذیرنده‌های هورمون‌ها، مدیاتورهای التهابی لیپیدها و کموکاین‌ها که از پروتئین‌های G تریمر مرتبط برای سیگنالینگ داخل سلولی استفاده می‌کنند.

G proteins. پروتئین‌هائی که به نوکلئوتیدهای گوانیل متصل می‌شوند و با تسریع جابجائی گوانوزین دی‌فسفات (GDP) اتصال یافته توسط گوانوزین تری‌فسفات (GTP) به عنوان مولکول‌های مبادله کننده عمل می‌کنند. پروتئین‌های G با GTP اتصال یافته باعث فعال‌شدن تعداد زیادی از آنزیم‌های سلولی در آبشارهای انتقال سیگنال مختلف می‌شوند. پروتئین‌های اتصالی ـ GTP ترایمری، با نواحی سیتوپلاسمی تعداد زیادی از پذیرنده‌های سطحی سلول نظیر پذیرنده‌های کموکاینی در ارتباط می‌باشند. سایر پروتئین‌های G محلول کوچک مانند Ras و Rac توسط پروتئین‌های آداپتور به طرف مسیرهای انتقال سیگنال فراخوانده می‌شوند.

GATA-3. یک فاکتور نسخه‌برداری که تمایز سلول‌های TH2 از سلول‌های T بکر را موجب می‌شود.

Generative lymphoid organ. اندام‌هائی که جایگاه تکامل پیش‌سازهای نابالغ به لنفوسیت‌ها هستند. مغز استخوان و تیموس اندام‌های لنفاوی زایای اصلی می‌باشند که سلول‌های B و T به ترتیب در آنها تکامل پیدا می‌کنند.

Germinal centers. ساختارهای تخصص یافته‌ای در اندام‌های لنفی که در طول تکامل پاسخ‌های ایمنی هومورال وابسته به سلول T ایجاد شده و در آنجا تکثیر گسترده سلول B، تغییر ایزوتیپ، موتاسیون سوماتیک، بلوغ میل ترکیبی، ایجاد سلول B خاطره و پلاسماسل‌های با عمر طولانی رخ می‌دهد. مراکز زایگر به صورت مناطق با رنگ‌پذیری کم در فولیکول‌های لنفاوی طحال، گره لنفی و بافت‌های لنفی مخاطی دیده می‌شوند.

Germline organization. ترتیب ارثی قطعات ژنی نواحی متغیر، تنوع، الحاقی و ثابت لوکوس‌های پذیرندهٔ آنتی‌ژنی در سلول‌های لنفاوی یا لنفوسیت‌های نابالغ. در لنفوسیت‌های B یا T در حال تکامل، سازمان‌یابی ژرم‌لاین بر اثر نوترکیبی سوماتیک تغییر می‌کند تا باعث به وجودآمدن ژن‌های Ig یا TCR عملکردی گردد.

Glomerulonephritis. التهاب گلومرول‌های کلیوی که اغلب با مکانیسم‌های ایمونوپاتولوژیکی نظیر رسوب کمپلکس‌های آنتی‌ژن ـ آنتی‌بادی در گردش در غشای پایهٔ گلومرولی یا اتصال آنتی‌بادی‌ها به آنتی‌ژن‌های سطحی گلومرول آغاز می‌شود. آنتی‌بادی‌ها می‌توانند کمپلمان و فاگوسیت‌ها را فعال کنند و باعث ایجاد پاسخ التهابی و در نتیجه نارسائی کلیوی شوند.

Graft. بافت یا عضوی که از یک ناحیه برداشته شده و در ناحیهٔ دیگر یعنی معمولاً در بدن فرد متفاوتی قرار داده می‌شود.

Graft arteriosclerosis. انسداد شریان‌های پیوندی که بر اثر تکثیر سلول‌های عضلهٔ صاف انتیما صورت می‌گیرد. این فرآیند در عرض ۶ ماه تا یک سال پس از پیوند ظاهر می‌شود و مسئول رد مزمن پیوندهای عضوی رگ‌دار می‌باشد. به نظر می‌رسد که این مکانیسم حاصل پاسخ ایمنی مزمن در برابر آلوآنتی‌ژن‌های دیوارهٔ رگ است. آرتریواسکلروز پیوندی را آرتریواسکلروز تسریع یافته نیز می‌نامند.

Graft rejection. پاسخ ایمنی اختصاصی در برابر اندام یا بافت پیوندی که منجر به التهاب، آسیب و احتمالاً از دست‌دادن پیوند می‌شود.

Graft-versus-host disease. بیماری که در گیرندگان پیوند مغز استخوان دیده می‌شود و ناشی از واکنش سلول‌های T بالغ موجود در مغز استخوان پیوندی در برابر آلوآنتی‌ژن‌های سطحی سلول‌های میزبان می‌باشد. بیماری اغلب پوست، کبد و روده‌ها را گرفتار می‌کند.

Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF). سایتوکاینی که به وسیلهٔ سلول‌های T فعال‌شده، ماکروفاژها و سلول‌های اندوتلیال در محل‌های عفونت تولید می‌شود و با تأثیر بر روی مغز استخوان باعث افزایش تولید و تحرک نوتروفیل‌ها می‌گردد تا جایگزین سلول‌های مصرف شده در واکنش‌های التهابی شوند.

Granulocyte-monocyte colony-stimulating factor (GM-CSF). سایتوکاینی که به وسیلهٔ سلول‌های T فعال‌شده، ماکروفاژها، سلول‌های اندوتلیال و فیبروبلاست‌های استرومائی تولید می‌شود و با تأثیر بر روی مغز استخوان باعث افزایش تولید نوتروفیل‌ها و مونوسیت‌ها می‌گردد. GM-CSF یک فاکتور فعال‌کنندهٔ ماکروفاژها نیز می‌باشد و بلوغ سلول‌های دندریتی را تحریک می‌کند.

Granuloma. نودولی از بافت لنفاوی که شامل مجموعه‌ای از ماکروفاژهای فعال‌شده و لنفوسیت‌های T می‌باشد و معمولاً با فیبروز همراه است. التهاب گرانولومائی نوعی واکنش ازدیاد حساسیت دیررس مزمن است که اغلب در پاسخ به میکروب‌های مقاوم نظیر *مایکوباکتریوم توبرکولوزیس* و برخی از قارچ‌ها و نیز در پاسخ به آنتی‌ژن‌های ذره‌ای که به آسانی فاگوسیته نمی‌شوند، به وجود می‌آید.

Granzyme B. آنزیم سرین پروتئازی که در گرانول‌های CTLها و سلول‌های NK وجود دارد و بر اثر اگزوسیتوز رها می‌گردد، از طریق «سوراخ‌های» پرفورینی در غشا سلول‌های هدف وارد آنها می‌شود، باعث تجزیهٔ پروتئولیتیک و فعال‌شدن caspaseها می‌گردد که به نوبهٔ خود سبب تجزیهٔ سوبستراهای متعدد و القاء آپوپتوزیس در سلول هدف می‌شوند.

Gut associtated lymphoid tissue (GALT). مجموعه‌ای از لنفوسیت‌ها و APCها در داخل مخاط دستگاه معدی ـ روده‌ای است جایی که پاسخ‌های ایمنی آداپتیو علیه فلور میکروبی روده و آنتی‌ژن‌های بلع شده آغاز شده است (همچنین بافت‌های لنفی مرتبط با مخاط را ببینید).

H-2 molecule. مولکول MHC در موش. MHC موش در ابتدا لوکوس H-2 نامیده می‌شد.

Haplotype. مجموعهٔ آلل‌های MHC که از یکی از والدین به ارث می‌رسد و در نتیجه بر روی یک کروموزوم قرار دارند.

Hapten. مادهٔ شیمیایی کوچکی که می‌تواند به یک آنتی‌بادی متصل شود ولی باید به ماکرومولکولی (حامل) چسبیده باشد تا بتواند پاسخ‌های ایمنی آداپتیو اختصاصی در برابر آن مادهٔ شیمیایی را تحریک نماید. برای نمونه، ایمونیزاسیون با دی‌نیتروفنل (DNP) به تنهائی پاسخ آنتی‌بادی بر علیه DNP را تحریک نخواهد کرد ولی ایمونیزاسیون با پروتئینی که از طریق پیوند کووالان به هاپتن DNP اتصال یافته است، این توانائی را خواهد داشت.

Heavy-chain isotype (class) switching. فرآیندی که از طریق آن لنفوسیت B، کلاس یا ایزوتایپ آنتی‌بادی‌هائی راکه تولید می‌کند، تغییر می‌دهد یعنی از IgM به IgG، IgE یا IgA بدون اینکه ویژگی آنتی‌ژنی آنتی‌بادی تغییر کند. کلاس سوئیچینگ زنجیرهٔ سنگین به وسیلهٔ سایتوکاین‌ها و لیگاند CD40 که به وسیله سلول‌های T یاریگر بارز می‌شوند، القاء می‌شود و از طریق نوترکیبی قطعات VDJ سلول B با قطعات ژنی پائین‌دست زنجیرهٔ سنگین انجام می‌پذیرد.

Helminth. یک کرم انگلی. عفونت‌های کرمی اغلب پاسخ‌های ایمنی تنظیم‌شده توسط سلول‌های T_H2 را برمی‌انگیزند که با ارتشاح التهابی غنی از ائوزینوفیل و تولید IgE مشخص می‌شوند.

Helper T cells. زیرردهٔ عملکردی لنفوسیت‌های T که اعمال اجرائی اصلی آنها، فعال‌نمودن ماکروفاژها و پیشبرد التهاب در پاسخ‌های ایمنی سلولی و تقویت تولید آنتی‌بادی توسط سلول‌های B در پاسخ‌های ایمنی هومورال می‌باشد. این اعمال اجرائی توسط سایتوکاین‌های ترشحی و نیز اتصال لیگاند CD40 سلول T به CD40 سطحی ماکروفاژ یا سلول B میانجیگری می‌شوند. اکثر سلول‌های T یاریگر مولکول CD4 را بروز می‌دهند.

Hematopoiesis. تکامل سلول‌های خونی بالغ یعنی گلبول‌های قرمز، لکوسیت‌ها و پلاکت‌ها از سلول‌های بنیادی چندتوانه در مغز استخوان و کبد جنین. خونسازی

توسط فاکتورهای رشد سایتوکاینی مختلف تنظیم می‌گردد که به وسیلهٔ سلول‌های استرومائی مغز استخوان، سلول‌های T و بقیهٔ سلول‌ها تولید می‌شوند.

Hematopoietic stem cell. سلول تمایزنیافته‌ای در مغز استخوان که به طور متوالی تقسیم می‌شود تا سلولهای بنیادی بیشتر و سلولهای رده‌های مختلف را به‌وجود آورد. یک سلول بنیادی خونساز مغز استخوان می‌تواند سلولهای ردهٔ لنفاوی، میلوئیدی و اریتروسیتی را تولید کند.

Hematopoietic Stem cell transplantation. انتقال سلول‌های بنیادی خونساز که از خون یا مغز استخوان گرفته شده‌اند؛ این امر از نظر بالینی برای درمان اختلالات هماتوپوئیتیک و یا لنفوپوئیتیک و نیز بیماری‌های بدخیم انجام گرفته و در آزمایشات ایمونولوژیک مختلف در حیوانات هم مورد استفاده قرار می‌گیرد.

High endothelial venules (HEVs). وریدچه‌های تخصص‌یافته‌ای که جایگاه‌های خروج لنفوسیت‌ها از رگ‌های خونی به درون استرومای بافت‌های لنفاوی ثانویه هستند. HEVها به وسیلهٔ سلول‌های اندوتلیال درشتی پوشیده شده‌اند که به درون مجرای رگ امتداد یافته و مولکول‌های چسبان خاصی را بروز می‌دهند که در اتصال به سلول‌های بکر و سلول‌های خاطره‌ای B و T شرکت می‌کنند.

Hinge region. ناحیه‌ای از زنجیره‌های سنگین Ig بین دو دومن ثابت اول که کنفورماسیون‌های متعددی به خود می‌گیرند و باعث می‌شوند تا جهت‌گیری دو ناحیهٔ اتصال به آنتی‌ژن از انعطاف‌پذیری برخوردار باشد. به دلیل وجود ناحیهٔ لولا، هر مولکول آنتی‌بادی می‌تواند به طور هم زمان به دو اپی‌توپی متصل شود که در فاصلهٔ مناسبی از همدیگر قرار دارند.

Histamine. آمین بیوژنی که در گرانول‌های ماست‌سل‌ها ذخیره می‌شود و یکی از میانجی‌های مهم ازدیاد حساسیت زودرس می‌باشد. هیستامین به پذیرنده‌های اختصاصی در بافت‌های مختلف متصل می‌شود و باعث افزایش نفوذپذیری رگ‌ها و انقباض عضلات صاف برونش‌ها و روده می‌گردد.

HLA. به **Human leukocyte antigens** نگاه کنید.

HLA-DM. مولکول مبادله کنندهٔ پپتید که در مسیر MHC کلاس II عرضهٔ آنتی‌ژن نقش اساسی ایفاء می‌کند. HLA-DM در ساختمان اندوزومی MIIC خاصی یافت می‌شود و جداشدن پپتید CLIP مشتق از زنجیرهٔ ثابت و اتصال سایر پپتیدها به مولکول‌های MHC کلاس II را تسهیل می‌کند. HLA-DM توسط یکی از ژن‌های MHC کد می‌شود و از نظر ساختمانی به مولکول‌های MHC کلاس II شباهت دارد ولی پلی‌مورفیک نمی‌باشد.

Homeostasis. در سیستم ایمنی آداپتیو، به حفظ تعداد ثابت و گنجینهٔ متغیری از لنفوسیت‌ها علیرغم تولید لنفوسیت‌های جدید و گسترش شدید کلون‌های لنفوسیتی اطلاق می‌شود که در جریان پاسخ‌دهی به آنتی‌ژن‌های ایمنی زا اتفاق می‌افتد. هومئوستاز از طریق مسیرهای تنظیم‌شدهٔ متعددی از مرگ و غیرفعال‌شدن لنفوسیت‌ها صورت می‌پذیرد.

Homing receptor. مولکول‌های چسبانی که بر سطح لنفوسیت‌ها بروز می‌کنند و مسئول مسیرهای مختلف باز گردش لنفوسیت‌ها و لانه گزینی آنها در بافت‌ها می‌باشند. پذیرنده‌های لانه گزینی به لیگاند (آدرسین)های موجود بر سطح سلول‌های اندوتلیال در بسترهای عروقی خاص متصل می‌شوند.

Human immunodeficiency virus (HIV). عامل اتیولوژیک ایدز می‌باشد. HIV رتروویروسی است که انواع مختلفی از سلول‌ها شامل سلول‌های T یاریگر بروزدهندهٔ CD4، ماکروفاژها و سلول‌های دندریتی را آلوده می‌کند و باعث تخریب پیشروندهٔ مزمن سیستم ایمنی می‌شود.

Human leukocyte antigens (HLA). مولکول‌های MHC که بر سطح سلول‌های انسانی بروز می‌کنند. مولکول‌های MHC انسانی در ابتدا به عنوان آلوآنتی‌ژن‌هائی بر سطح گلبول‌های سفید خون (لکوسیت‌ها) شناخته شدند که به آنتی‌بادی‌های سرمی حاصل از افرادی که قبلاً در معرض سلول‌های سایر افراد قرار گرفته‌اند (نظیر مادران یا دریافت‌کنندگان خون)، متصل می‌شدند. (**major histocompatibility**

complex [MHC] را نیز ببینید).

Humanized antibody. آنتی‌بادی منوکلونال کدشده توسط یک ژن هیبرید نوترکیب که از نواحی اتصال‌یابنده به آنتی‌ژن یک آنتی‌بادی مونوکلونال موشی و ناحیهٔ ثابت آنتی‌بادی انسانی تشکیل شده است. آنتی‌بادی‌های انسانی شده کمتر از آنتی‌بادی‌های مونوکلونال موشی پاسخ ضد آنتی‌بادی را در انسان تحریک می‌کنند؛ و از نظر بالینی در درمان تومورها و رد پیوند به کار می‌روند.

Humoral immunity. نوعی پاسخ ایمنی آداپتیو که توسط آنتی‌بادی‌های تولیدشده به وسیلهٔ لنفوسیت‌های B ایجاد می‌شود. ایمنی هومورال مکانیسم دفاعی اصلی بر علیه میکروب‌های خارج سلولی و سموم آنها می‌باشد.

Hybridoma. رده سلولی که بر اثر ادغام سلولی یا هیبریدیزاسیون سلول سوماتیک بین یک لنفوسیت طبیعی و یک ردهٔ توموری لنفوسیتی فناناپذیر حاصل می‌شود. هیبریدوماهای سلول B که بر اثر امتزاج سلول‌های B طبیعی دارای یک ویژگی آنتی‌ژنی مشخص با ردهٔ سلول میلومائی به دست می‌آیند، برای تولید آنتی‌بادی‌های مونوکلونال مورد استفاده قرار می‌گیرند. هیبریدوماهای سلول T که بر اثر ادغام سلول T طبیعی دارای ویژگی مشخص با یک ردهٔ توموری سلول T حاصل می‌شوند، کاربرد وسیعی در تحقیقات دارند.

Hyperacute rejection. نوعی رد آلوگرافت یا زنوگرافت که در عرض چند دقیقه تا چند ساعت پس از پیوند آغاز می‌شود و با انسداد ترومبوتیک رگ‌های پیوند مشخص می‌گردد. رد فوق حاد توسط آنتی‌بادی‌های از پیش ساخته شدهٔ موجود در گردش خون میزبان ایجاد می‌شود که به آنتی‌ژن‌های اندوتلیال‌دهنده نظیر آنتی‌ژن‌های گروه خونی یا مولکول‌های MHC اتصال یافته و سیستم کمپلمان را فعال می‌کنند.

Hypersensitivity diseases. بیماری‌های ایجادشده به وسیلهٔ پاسخ‌های ایمنی را گویند. بیماری‌های ازدیاد حساسیت عبارتند از: بیماری‌های خودایمنی که در آنها پاسخ‌های ایمنی بر علیه آنتی‌ژن‌های خودی به وجود می‌آیند و نیز بیماری‌هائی که ناشی از پاسخ‌های کنترل‌نشده یا تشدید یافته بر علیه آنتی‌ژن‌های بیگانه مانند میکروب‌ها و آلرژن‌ها هستند. آسیب بافتی در بیماری‌های ازدیاد حساسیت از همان مکانیسم‌های اجرائی ناشی می‌شود که سیستم ایمنی از آنها جهت محافظت بر علیه میکروب‌ها استفاده می‌کند.

Hypervariable region. قطعات کوتاهی به طول تقریبی ۱۰ اسید آمینه در نواحی متغیر پروتئین‌های آنتی‌بادی یا TCR که ساختمان‌های حلقوی جهت تماس با آنتی‌ژن تشکیل می‌دهند. سه حلقهٔ بسیار متغیر که CDR نیز نامیده می‌شوند، در هر زنجیرهٔ سنگین و زنجیرهٔ سبک آنتی‌بادی و هم‌چنین هر یک از زنجیره‌های TCR وجود دارند. بیشترین تفاوت بین آنتی‌بادی‌ها یا TCRهای مختلف در این حلقه‌ها واقع شده‌اند (همچنین آنها را (complementary determining region [CDR]) می‌نامند).

Idiotype. خصوصیت گروهی از آنتی‌بادی یا TCRها که با داشتن یک ایدیوتوپ خاص مشترک مشخص می‌گردد یعنی آنتی‌بادی‌هائی که ایدیوتوپ خاصی را به صورت مشترک دارند، متعلق به یک ایدیوتایپ هستند همچنین ایدیوتایپ برای توصیف مجموعه‌ای از ایدیوتوپ‌های موجود در یک مولکول Ig به کار می‌رود و اغلب به صورت هم معنی با ***ایدیوتوپ*** در نظر گرفته می‌شود.

Igα and Igβ پروتئین‌هائی که برای بروز سطحی و اعمال انتقال سیگنال Ig غشائی بر سطح سلول‌های B مورد نیاز هستند. جفت‌های Igα و Igβ از طریق پیوند دی‌سولفیدی به همدیگر و از طریق پیوندهای غیر کووالان به دم سیتوپلاسمی Ig غشائی متصل می‌شوند و کمپلکس BCR را به وجود می‌آورند. دومن‌های سیتوپلاسمی Igα و Igβ دارای ITAMها هستند که در وقایع اولیهٔ انتقال سیگنال در جریان فعال‌شدن سلول‌های B توسط آنتی‌ژن دخالت دارند.

IL-1 receptor antagonist (IL-1Ra). مهارکنندهٔ طبیعی IL-1 که توسط فاگوسیت‌های تک‌هسته‌ای تولید می‌شود و از نظر ساختمانی به IL-1 شباهت دارد و به همان پذیرنده‌ها نیز متصل می‌شود ولی از نظر بیولوژیکی غیر فعال است. از IL-1RA به عنوان دارویی برای درمان سندرم‌های خودالتهابی که به علت عدم

تنظیم تولید IL-1 ایجاد می‌شوند، استفاده می‌شود.

Immature B lymphocyte. سلول B، IgM^+ IgD^- غشائی که به تازگی از پیش‌سازهای مغز استخوان مشتق شده است، در پاسخ به آنتی‌ژن‌ها تکثیر یا تمایز پیدا نمی‌کند ولی ممکن است دستخوش مرگ آپوپتوتیک یا بی‌پاسخی عملکردی شود. این خصوصیت نقش مهمی در گزینش منفی آن دسته از سلول‌های B دارد که برای آنتی‌ژن‌های خودی در مغز استخوان ویژگی دارند.

Immediate hypersensitivity. نوعی واکنش ایمنی که مسئول ایجاد بیماری‌های آلرژیک است که با واسطه فعال‌شدن ماست‌سل‌های بافتی پوشیده شده با IgE توسط آنتی‌ژن ایجاد می‌گردد. ماست‌سل‌ها میانجی‌هائی آزاد می‌کنند که باعث افزایش نفوذپذیری رگ‌ها، اتساع عروقی، انقباض عضلات صاف برونشی و احشائی و التهاب موضعی می‌گردند.

Immune complex. کمپلکس چند مولکولی متشکل از مولکول‌های آنتی‌بادی به همراه آنتی‌ژن اتصال یافته. چون هر مولکول آنتی‌بادی حداقل دو ناحیهٔ اتصال به آنتی‌ژن دارد و بسیاری از آنتی‌ژن‌ها چندظرفیتی هستند، در نتیجه اندازهٔ کمپلکس‌های ایمنی می‌تواند بسیار متغیر باشد. کمپلکس‌های ایمنی مکانیسم‌های اجرائی ایمنی هومورال نظیر مسیر کلاسیک کمپلمان و فعال‌شدن فاگوسیت‌ها با واسطهٔ پذیرندهٔ Fc را فعال می‌نمایند. رسوب کمپلکس‌های ایمنی در گردش در دیوارهٔ رگ‌های خونی یا گلومرول‌های کلیوی می‌تواند منجر به التهاب و بیماری گردد.

Immune complex disease. بیماری التهابی که به علت رسوب کمپلکس‌های آنتی‌ژن - آنتی‌بادی در دیوارهٔ رگ‌های خونی به وجود می‌آید و منجر به فعال‌شدن موضعی کمپلمان و فراخوانی فاگوسیت‌ها می‌شود. علت تشکیل کمپلکس‌های ایمنی می‌تواند تولید بیش از حد آنتی‌بادی‌ها در برابر آنتی‌ژن‌های میکروبی یا تولید اتوآنتی‌بادی در زمینهٔ یک بیماری خودایمن نظیر لوپوس اریتماتوز سیستمیک باشد. رسوب کمپلکس‌های ایمنی در غشاهای پایهٔ مویرگ‌های خاصی از گلومرول‌های کلیوی می‌تواند سبب گلومرولونفریت و اختلال عملکرد کلیه شود. رسوب سیستمیک کمپلکس‌های ایمنی در دیوارهٔ شریان‌ها باعث ترومبوز و آسیب ایسکمیک در اندام‌های مختلف می‌گردد.

Immune deviation. تبدیل پاسخ سلول‌های T که با تولید دسته‌ای از سایتوکاین‌ها همراه می‌باشد نظیر سایتوکاین‌های T_H1 که عملکردهای التهابی ماکروفاژها را تحریک می‌کنند، به پاسخی که با تولید سایر سایتوکاین‌ها همراه می‌باشد نظیر سایتوکاین‌های T_H2 که پاسخ‌های ضد التهابی ماکروفاژها را فعال می‌کند، انحراف ایمنی نامیده می‌شود.

Immune inflammation. التهابی که ناشی از پاسخ ایمنی اداپتیو در برابر یک آنتی‌ژن می‌باشد. ارتشاح سلولی در محل التهاب می‌تواند شامل سلول‌های سیستم ایمنی ذاتی نظیر نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها باشد که در نتیجهٔ عملکرد سایتوکاین‌های سلول T به موضع فراخوانده شده‌اند.

Immune response. پاسخ جامع و هماهنگ یک فرد در برابر ورود مواد بیگانه که به وسیلهٔ سلول‌ها و مولکول‌های سیستم ایمنی ایجاد می‌شود.

Immune response (Ir) genes. این ژن‌ها ابتدا در نژادهای خالص جوندگان به عنوان ژن‌هائی معرفی شدند که به صورت مندلی غالب به ارث می‌رسیدند و توانائی حیوانات در تولید آنتی‌بادی بر علیه پلی‌پپتیدهای صناعی ساده را کنترل می‌کردند. اکنون می‌دانیم که ژن‌های Ir، ژن‌های پلی‌مورفیک MHC کلاس II هستند که مولکول‌های اتصال‌یابنده به پپتیدی را کد می‌کنند که برای فعال‌سازی لنفوسیت‌های T و در نتیجه پاسخ‌های وابسته به سلول T یاریگر در سلول‌های B (آنتی‌بادی‌سازی) در برابر آنتی‌ژن‌های پروتئینی مورد نیاز هستند.

Immune surveillance. عقیده‌ای است مبنی بر این که وظیفهٔ فیزیولوژیک سیستم ایمنی شناسائی و انهدام کلون‌های سلول‌های تغییر شکل یافته پیش از رشد آنها به صورت تومور و نیز نابودسازی تومورهای تشکیل شده می‌باشد. اصطلاح *مراقبت ایمنی* را گاهی به صورت کلی‌تر برای توصیف عملکرد لنفوسیت‌های T در شناسائی و انهدام هر سلولی به کار می‌برند که ممکن

است الزاماً سلول توموری نباشد ولی آنتی‌ژن‌های بیگانه (نظیر میکروبی) را بروز دهد.

Immune system. مولکول‌ها، سلول‌ها، بافتها و اندام‌هائی که هماهنگ با همدیگر عمل می‌کنند تا باعث برقراری ایمنی یا محافظت بر علیه ارگانیسم‌های بیگانه شوند.

Immunity. حفاظت در برابر بیماری و معمولاً بیماری عفونی را گویند که به وسیلهٔ مجموعه‌ای از مولکول‌ها، سلول‌ها و بافت‌هائی که در مجموع سیستم ایمنی نامیده می‌شوند، برقرار می‌گردد. به بیان وسیع‌تر، ایمنی به توانائی پاسخ‌دهی در برابر مواد بیگانه شامل میکروب‌ها یا مولکول‌ها اطلاق می‌شود.

Immunoblot. تکنیک تجزیه‌ای که در آن آنتی‌بادی‌ها برای تشخیص وجود یک آنتی‌ژن اتصال‌یافته (یعنی بلات شده) به یک ماتریکس جامد نظیر کاغذ صافی به کار می‌رود (وسترن‌بلات نیز نامیده می‌شود).

Immunodeficiency. **نقص ایمنی اکتسابی** و **مادرزادی** را ببینید.

Immunodominant epitope. توالی اسید آمینه‌ای خطی از یک آنتی‌ژن پروتئینی چند شاخصی که اکثر سلول‌های T پاسخ‌دهنده در یک فرد برای آن ویژگی دارند. اپی‌توپ‌های غالب ایمنی همان پپتیدهائی هستند که بر اثر تجزیهٔ پروتئولیتیک در درون APCها تولید شده و با تمایل شدید به مولکول‌های MHC متصل می‌شوند و سلول‌های T را تحریک می‌نمایند.

Immunofluorescence. تکنیکی که در آن یک مولکول را توسط آنتی‌بادی نشان‌دار با یک پروب فلورسانس شناسائی می‌کنند. برای نمونه، در میکروسکوپ ایمونوفلورسانس می‌توان سلول‌های بارزکنندهٔ یک آنتی‌ژن سطحی خاص را با آنتی‌بادی اختصاصی کونژوگه با فلورسانس رنگ‌آمیزی کرد و سپس با استفاده از میکروسکوپ فلورسانس مشاهده نمود.

Immunogen. آنتی‌ژنی که پاسخ ایمنی ایجاد می‌کند. تمام آنتی‌ژن‌ها، ایمونوژن نیستند. برای نمونه، ترکیبات با وزن مولکولی پائین پاسخ ایمنی را تحریک نمی‌کنند مگر اینکه به ماکرومولکول‌ها (حامل) متصل شوند.

Immunoglobulin (Ig). مترادف آنتی‌بادی می‌باشد (به **Antibody** نگاه کنید).

Immunoglobulin domain. موتیف ساختاری کروی سه‌بعدی که در بسیاری از پروتئین‌های سیستم ایمنی شامل Igها، TCRها و مولکول‌های MHC یافت می‌شوند. دومن‌های Ig تقریباً ۱۱۰ اسید آمینه طول دارند، دارای یک پیوند دی‌سولفیدی داخلی و دو لایهٔ صفحهٔ چین خوردهٔ β هستند که هر لایه از سه تا پنج رشته زنجیرهٔ پلی‌پپتیدی موازی معکوس تشکیل شده است. دومن‌های Ig را بر اساس شباهت آنها به دومن‌های V یا C، Ig به صورت شبه ـ V یا شبه ـ C طبقه‌بندی می‌کنند.

Immunoglobulin heavy chain. یکی از دو نوع زنجیرهٔ پلی‌پپتیدی یک مولکول آنتی‌بادی. واحد ساختمانی اساسی هر آنتی‌بادی عبارت از دو زنجیرهٔ سنگین یکسان با پیوندی دی‌سولفیدی بین زنجیره‌ای و دو زنجیرهٔ سبک یکسان می‌باشد. هر زنجیرهٔ سنگین از یک دومن متغیر Ig (V) و سه یا چهار دومن ثابت Ig (C) تشکیل یافته است. ایزوتایپ‌های مختلف آنتی‌بادی یعنی IgM، IgD، IgG، IgA، IgE بر اساس تفاوت‌های ساختمانی در نواحی ثابت زنجیرهٔ سنگین آنها از همدیگر تشخیص داده می‌شوند. نواحی ثابت زنجیرهٔ سنگین اعمال اجرائی نظیر فعال‌نمودن کمپلمان یا اتصال به فاگوسیت‌ها را نیز میانجیگری می‌کنند.

Immunoglobulin light chain. یکی از دو نوع زنجیرهٔ پلی‌پپتیدی یک مولکول آنتی‌بادی. واحد ساختمانی اساسی هر آنتی‌بادی عبارت از دو زنجیرهٔ سبک یکسان است که هر یک از آنها از طریق پیوند دی‌سولفیدی به یکی از دو زنجیرهٔ سنگین یکسان متصل می‌شوند. هر زنجیرهٔ سبک از یک دومن متغیر Ig(V) و یک دومن ثابت Ig (C) تشکیل یافته است. دو ایزوتایپ زنجیرهٔ سبک به نام‌های κ و λ وجود دارند که اعمال یکسانی انجام می‌دهند. تقریباً ۶۰٪ آنتی‌بادی‌های انسانی دارای زنجیره‌های سبک κ و ۴۰٪ دارای زنجیره‌های سبک λ هستند.

Immunoglobulin superfamily. خانوادهٔ بزرگی از پروتئین‌ها که دارای یک موتیف ساختاری کروی به نام دومن Ig یا چین Ig هستند که در ابتدا در آنتی‌بادی‌ها شناخته شده است. بسیاری از پروتئین‌های مهم در

سیستم ایمنی مانند آنتی‌بادی‌ها، TCRها، مولکول‌های MHC، CD4 و CD8 از اعضای این ابرخانواده هستند.

Immunohistochemistry. تکنیکی که برای تشخیص وجود یک آنتی‌ژن در برش‌های بافتی هیستولوژیک به کار می‌رود و در آن از آنتی‌بادی اتصال‌یافته به آنزیم که برای آن آنتی‌ژن ویژگی دارد، استفاده به عمل می‌آید. آنزیم سوبسترای بی‌رنگ را به مادهٔ رنگی غیرمحلولی تبدیل می‌کند که در محل حضور آنتی‌بادی و در نتیجه آنتی‌ژن رسوب می‌نماید. محل رسوب مادهٔ رنگی و در نتیجه محل حضور آنتی‌ژن در برش بافتی با استفاده از میکروسکوپ نوری معمولی مورد بررسی قرار می‌گیرد. ایمونوهیستوشیمی تکنیک متداولی در آسیب‌شناسی تشخیصی و زمینه‌های مختلف تحقیقاتی می‌باشد.

Immunologic synapse. مجموعه‌ای از پروتئین‌های غشایی است که در ناحیه‌ای در مجاورت محل تلاقی سلول T و سلول عرضه کنندهٔ آنتی‌ژن تجمع می‌یابند و شامل کمپلکس TCR، CD4 یا CD8، پذیرنده‌های کمک محرک و اینتگرین‌های روی سلول T می‌باشند که به کمپلکس کمپلکس پپتید- MHC، کمک محرک‌ها و لیگاندهای اینتگرین روی سلول‌های عرضه کنندهٔ آنتی‌ژن متصل می‌گردند. سیناپس ایمونولوژیک برای پاسخ‌های عملکردی دوطرفه بین سلول T و APC و همچنین برای افزایش تحویل محصولات ترشحی سلول‌های T نظیر گرانول‌های CTL به سلول‌های عرضه کنندهٔ آنتی‌ژن هدف آنها ضروری است.

Immunologic tolerance. به **tolerance** نگاه کنید.

Immunologically privileged site. ناحیه‌ای از بدن که در دسترس پاسخ‌های ایمنی نمی‌باشد یا اساساً این پاسخ‌ها را سرکوب می‌کند. حفرهٔ قدامی چشم، بیضه‌ها و مغز نمونه‌هائی از جایگاه‌های امن از نظر ایمونولوژیک هستند.

Immunoperoxidase technique. تکنیک ایمونوهیستوشیمیائی رایجی که در آن یک آنتی‌بادی اتصال‌یافته به horseradish peroxidase جهت تشخیص وجود یک آنتی‌ژن در برش بافتی به کار می‌رود. آنزیم پراکسیداز سوبسترای بی‌رنگ را به محصول قهوه‌ای رنگ نامحلولی تبدیل می‌کند که می‌توان آن را با میکروسکوپ نوری مشاهده کرد.

Immunoprecipitation. تکنیکی که برای جداسازی یک مولکول از محلول به کار می‌رود و برای این منظور مولکول را به آنتی‌بادی متصل می‌کنند و سپس کمپلکس آنتی‌ژن ـ آنتی‌بادی را از طریق رسوب‌دادن با آنتی ـ آنتی‌بادی دوم یا متصل‌کردن آنتی‌بادی اول به ذره یا دانهٔ نامحلول، به صورت غیرمحلول در می‌آورند.

Immunoreceptor tyrosine-based activation motif (ITAM). موتیف پروتئینی محافظت شده که شامل دو کپی از توالی تایروزین ـ X-X- لوسین می‌باشد (X هر اسید آمینه‌ای می‌تواند باشد) که در انتهای سیتوپلاسمی پروتئین‌های غشائی مختلف در سیستم ایمنی یافت می‌شوند و در انتقال سیگنال نقش دارند. ITAMها در پروتئین‌های ζ و CD3 کمپلکس TCR، پروتئین‌های Ig α و Ig β کمپلکس BCR و پذیرنده‌های Ig Fc متعددی یافت می‌شوند. زمانی که این پذیرنده‌ها به لیگاندهای خود اتصال می‌یابند، واحدهای تایروزین در ITAMها فسفریله شده و جایگاه‌های اتصالی برای سایر مولکول‌ها فراهم می‌کنند تا باعث تقویت مسیرهای انتقال سیگنال فعال‌کنندهٔ سلول شوند.

Immunoreceptor tyrosine-based inhibition motif (ITIM). موتیفی متشکل از شش اسید آمینه (ایزولوسین ـ X ـ تایروزین ـ X ـ X ـ لوسین) که در انتهای سیتوپلاسمی پذیرنده‌های مهاری مختلف در سیستم ایمنی یافت می‌شوند نظیر FcγRIIB در سلول‌های B و پذیرنده‌های شبه ـ Ig سلول کشنده (KIR) در سلول‌های NK. زمانی که این پذیرنده‌ها به لیگاندهای خود متصل می‌شوند، ITIMها در واحدهای تایروزین خود فسفریله شده و جایگاه اتصالی برای پروتئین تایروزین فسفاتازها فراهم می‌کنند که به نوبهٔ خود باعث مهار سایر مسیرهای انتقال سیگنال می‌شوند.

Immunosuppression. مهار یک یا چندین جزء سیستم ایمنی آداپتیو یا ذاتی که به علت بیماری زمینه‌ای حاصل می‌شود یا توسط داروهای به کار رفته جهت پیشگیری یا درمان رد پیوند یا بیماری خودایمن القاء می‌گردد. داروی سرکوبگر ایمنی که کاربرد وسیعی دارد، سایکلوسپورین است که تولید سایتوکاین توسط سلول‌های T را مهار

می‌کند.

Immunotherapy. درمان یک بیماری با عوامل درمانی که باعث تقویت پاسخ‌های ایمنی می‌شوند. به عنوان مثال، ایمونوتراپی سرطان از طریق تقویت پاسخ‌های ایمنی فعال در برابر آنتی‌ژن‌های توموری یا تجویز آنتی‌بادی‌ها یا سلول‌های T ضد تومور به منظور ایجاد ایمنی پاسیو صورت می‌پذیرد.

Immunotoxins. عوامل واکنشگری که در درمان سرطان به کار می‌روند و از کونژوگه‌های کووالان یک سم سلولی قوی نظیر ریسین یا سم دیفتری با آنتی‌بادی‌های اختصاصی آنتی‌ژن‌هائی که بر سطح سلول‌های توموری بروز می‌کنند، تشکیل یافته‌اند. امید است که چنین واکنشگرهائی بتوانند سلول‌های توموری را به طور اختصاصی مورد هدف قرار داده و بکشند بدون اینکه آسیبی به سلول‌های طبیعی برسانند ولی هنوز ایمونوتوکسین‌های مطمئن و مؤثری یافت نشده‌اند.

Inbred mouse strain. نژادی از موش‌ها که بر اثر آمیزش متوالی فرزندان حاصل می‌شوند و با هموزایگوت‌بودن در هر لوکوس ژنتیکی مشخص می‌گردند. هر یک از موش‌های یک نژاد خالص از نظر ژنتیکی با سایر موش‌های همان نژاد یکسان می‌باشد (همژن).

Indirect antigen presentation (or indirect allorecognition). در ایمونولوژی پیوند، مسیری برای عرضهٔ مولکول‌های MHCدهنده (آلوژن) توسط APCهای گیرنده که از همان مکانیسم‌های عرضهٔ پروتئین‌های میکروبی استفاده می‌کند. پروتئین‌های MHC آلوژن توسط APCهای حرفه‌ای گیرنده پردازش شده و پپتیدهای حاصل در کنار مولکول‌های MHC گیرنده (خودی) به سلول‌های T میزبان عرضه می‌شوند. برخلاف عرضهٔ غیرمستقیم آنتی‌ژن، در عرضهٔ مستقیم آنتی‌ژن‌ها مولکول‌های MHC آلوژن پردازش نشده بر سطح سلول‌های پیوندی توسط سلول‌های T گیرنده مورد شناسائی قرار می‌گیرند.

Inflammasome. یک کمپلکس چند پروتئینی در سیتوزول فاگوسیت‌های تک‌هسته‌ای، سلول‌های دندریتیک و سایر انواع سلول‌ها که به صورت پروتئولیتیک باعث تشکیل فرم فعال IL-1B از یک پیش‌ساز غیرفعال Pro-IL1B می‌شود. تشکیل کمپلکس اینفلامازوم یک نوع که شامل NLRP3 (یک پذیرندهٔ شناسایی کننده الگو شبه NOD)، آداپتور ASC (apoptosis associated speck like protein containing a CARD domain) و پروکاسپاز - ۱ است توسط انواع محصولات میکروبی، مولکول‌های وابسته به آسیب سلولی و کریستال‌ها القاء می‌شود.

Inflammation. واکنش پیچیدهٔ سیستم ایمنی ذاتی در بافت‌های رگ‌دار که شامل تجمع و فعال‌شدن لکوسیت‌ها و پروتئین‌های پلاسمائی در محل عفونت، یا آسیب سلولی می‌باشد. التهاب با تغییرات در رگ‌های خونی آغاز می‌شود که فراخوانی لکوسیت‌ها را افزایش می‌دهند. پاسخ‌های ایمنی آداپتیو موضعی می‌توانند التهاب را تشدید کنند. اگرچه التهاب در کنترل عفونت‌ها نقش محافظتی دارد و ترمیم بافتی را افزایش می‌دهد، ولی می‌تواند سبب آسیب بافتی و بیماری نیز شود.

Inflammatory bowel disease (IBD). گروهی از بیماری‌ها شامل کولیت اولسراتیو و بیماری کرون که با التهاب مزمن دستگاه معدی - روده‌ای مشخص می‌شوند. اتیولوژی IBD ناشناخته است ولی برخی شواهد نشان می‌دهند که احتمالاً مکانیسم‌های ایمنی دخالت دارند. IBD در موش‌های حذف ژن‌شدهٔ فاقد IL-2، IL-10 یا زنجیرهٔ TCR α بروز می‌کند.

Innate immunity. محافظت در برابر عفونت که متکی بر مکانیسم‌هائی است که پیش از بروز عفونت وجود دارند، قادر به پاسخ‌دهی سریع در برابر میکروب‌ها هستند و در برابر عفونت‌های مکرر به طریق کاملاً مشابهی عمل می‌کنند. سیستم ایمنی ذاتی شامل سدهای اپی‌تلیال، سلول‌های فاگوسیتی (نوتروفیل‌ها، ماکروفاژها)، سلول‌های NK، سیستم کمپلمان و سایتوکاین‌هائی می‌باشد که به طور عمده توسط دندریتیک سل‌ها و فاگوسیت‌های تک‌هسته‌ای ساخته می‌شوند و بسیاری از اعمال سلول‌های ایمنی ذاتی را تنظیم و هماهنگ می‌نمایند.

Innate lymphoid cells (ILCs). سلول‌هایی که از اجداد مشترک لنفوئیدی در مغز استخوان منشأ می‌گیرند و مورفولوژی لنفوسیتی دارند و عملکردی مشابه سلول‌های

T از خود نشان می‌دهند اما TCR را بیان نمی‌کنند. سلول‌های کشندهٔ طبیعی نوعی ILC با عملکرد مشابه لنفوسیت‌های T سیتوتوکسیک می‌باشند. سه زیرمجموعه از سلول‌های لنفوئیدی ذاتی یاریگر به نام‌های ILC1، ILC2 و ILC3 وجود دارد که سایتوکاین تولید می‌کند و فاکتورهای نسخه‌برداری متفاوتی بیان می‌کنند که آنالوگ Th1، Th2 و Th17 از زیرمجموعه‌های لنفوسیت‌های $CD4^+$ T مجری می‌باشد.

Integrins. پروتئین‌های هترودایمر سطح سلولی که وظیفهٔ اصلی آنها چسباندن سلول‌ها به سایر سلول‌ها، یا به ماتریکس خارج سلولی می‌باشد. اینتگرین‌ها در واکنش متقابل سلول T با APCها و نیز مهاجرت لکوسیت‌ها از خون به درون بافت‌ها نقش مهمی دارند. فعالیت حاصل از اتصال اینتگرین‌های لکوسیتی به لیگاندشان وابسته به سیگنال‌های القاء شده توسط اتصال کموکاین‌ها به پذیرنده‌هایشان می‌باشد. دو اینتگرین مهم در سیستم ایمنی VLA-4 (very late angiten 4) و LFA-1 (Leukocyte function-associated antigen-1) می‌باشد.

Interferon requlatory factors (IRFs). خانواده‌ای از فاکتورهای نسخه‌برداری فعال شده توسط القاءشدن که در بیان ژن‌های التهابی و ضد ویروسی دارای اهمیت هستند. برای مثال IRFs توسط سیگنال‌های TLR فعال شده و بیان اینترفرون‌های نوع I را تنظیم می‌کند که سایتوکاین‌هایی هستند که سلول‌ها را از عفونت‌های ویروسی حفاظت می‌نمایند.

Interferons. زیر دسته‌ای از سایتوکاین‌ها که ابتدا به دلیل توانایی تداخل با عفونت‌های ویروسی نامگذاری شده‌اند اما دارای عملکردهای تنظیم‌کنندگی ایمنی با اهمیت دیگری نیز هستند. اینترفرون‌های نوع I شامل اینترفرون ـ α و اینترفرون ـ β هستند که عملکرد اصلی آنها ممانعت از همانندسازی ویروس در سلول‌ها می‌باشد، اینترفرون نوع II که اینترفرون گاما نیز نامیده می‌شود ماکروفاژها و سایر سلول‌ها را فعال می‌کند (ضمیمه II را ببینید).

Interleukins. هر کدام از اعضای مجموعه بزرگ سایتوکاین‌ها با یک پسوند عددی به ترتیب زمان کشف و خصوصیات مولکولی نامگذاری شده‌اند (برای مثال اینترلوکین ـ ۱، اینترلوکین ۲). برخی سایتوکاین‌ها ابتدا براساس فعالیت‌های بیولوژیکشان نامگذاری شده و عنوان اینترلوکین را ندارند.

Intracellular bacterium. باکتری‌ئی که در درون سلول‌ها و معمولاً در اندوزوم‌ها زنده مانده و یا تکثیر پیدا می‌کند. روند دفاعی اصلی بر علیه باکتری‌های درون سلولی نظیر *مایکوباکتریوم توبرکولوزیس*، ایمنی با واسطه سلول T می‌باشد.

Intraepithelial lymphocytes. لنفوسیت‌های T که در اپیدرم پوست و اپی‌تلیوم‌های مخاطی یافت می‌شوند و معمولاً تنوع محدودی در پذیرنده‌های آنتی‌ژنی خود دارند. تعدادی ا ز این لنفوسیت‌ها که سلول‌های NKT نامتغیر نامیده می‌شوند ممکن است فرآورده‌های میکروبی نظیر گلیکولیپیدها را همراه با مولکول‌های غیر پلی‌مورفیک شبه MHC کلاس I شناسائی کنند. و برخی دیگر، سلول‌های $T\gamma\delta$ نامیده می‌شوند که آنتی‌ژن‌های غیرپپتیدی گوناگونی که به مولکول‌های MHC متصل نمی‌شوند را شناسایی می‌کنند. لنفوسیت‌های T درون اپی‌تلیالی به عنوان سلول‌های مجری ایمنی ذاتی در نظر گرفته می‌شوند و با ترشح سایتوکاین‌ها، فعال‌کردن فاگوسیت‌ها و کشتن سلول‌های آلوده در دفاع میزبان وارد عمل می‌گردند.

Invariant chain (I_i). پروتئین غیر پلی‌مورفیکی که به مولکول‌های MHC کلاس II تازه ساخته شده در شبکه اندوپلاسمی متصل می‌شود. زنجیرهٔ ثابت از قرارگرفتن پپتیدهای موجود در شبکه اندوپلاسمی در شکاف اتصالی پپتید MHC کلاس II جلوگیری می‌کند و در نتیجه چنین پپتیدهائی تنها به مولکول‌های کلاس I متصل می‌شوند. زنجیرهٔ ثابت، چین‌خوردن و تشکیل مولکول‌های کلاس II را نیز تحریک می‌کند و مولکول‌های کلاس II تازه تشکیل شده را به طرف ساختمان تخصص یافته اندوزومی یعنی MIIC هدایت می‌نماید تا اتصال پپتیدها صورت پذیرد.

Isotype. یکی از پنج نوع آنتی‌بادی که با وجود پنج نوع زنجیرهٔ سنگین مختلف مشخص می‌شوند.

ایزوتایپ‌های آنتی‌بادی شامل IgM، IgD، IgG، IgA و IgE هستند و هر ایزوتایپ اعمال اجرائی متفاوتی انجام می‌دهد. تفاوت‌های ساختمانی جزئی‌تر، زیر انواع مختلف IgG و IgA را مشخص می‌کنند.

Joining chain. پلی‌پپتید کوچکی که از طریق پیوندهای دی‌سولفیدی به قطعات انتهائی آنتی‌بادی‌های IgM و IgA مولتی‌مر متصل می‌شود و با انتقال این ایمونوگلبولینها از میان سلول‌های اپی‌تلیال در ارتباط است.

JAK-STAT signaling pathway. مسیر انتقال سیگنالی که با اتصال سایتوکاین به پذیرنده‌های سایتوکاینی نوع I و نوع II آغاز می‌شود. این مسیر به ترتیب شامل مراحل زیر می‌باشد: فعال‌شدن تایروزین کینازهای مرتبط با پذیرنده به نام کیناز جانوس (JAK)، فسفریلاسیون واحدهای تایروزین در انتهاهای سیتوپلاسمی پذیرنده‌های سایتوکاینی با واسطهٔ JAK، اتصال انتقال‌دهنده‌های سیگنال و فعال‌کننده‌های نسخه‌برداری (STATs) به زنجیره‌های فسفریله شدهٔ پذیرنده، فسفریلاسیون STATهای اتصال‌یافته در واحدهای تایروزین توسط JAK، تشکیل دایمر از STATها و انتقال آنها به هسته، و اتصال STAT به نواحی تنظیمی ژن‌های هدف و فعال‌نمودن نسخه‌برداری از آن ژن‌ها.

Janus kinases (JAKs). خانواده‌ای از تایروزین کینازها که به انتهاهای سیتوپلاسمی پذیرنده‌های سایتوکاینی مختلف شامل پذیرنده‌های IL-2، IL-4، IFN-γ، IL-12 و غیره متصل می‌شوند. در پاسخ به اتصال سایتوکاین و دایمریزه‌شدن پذیرنده، JAKها پذیرنده‌های سایتوکاینی را فسفریله می‌کنند تا امکان اتصال STATها فراهم گردد و سپس JAKها باعث فسفریله‌شدن و در نتیجه فعال‌شدن STATها می‌شوند. کینازهای JAK مختلف به پذیرنده‌های سایتوکاینی متفاوتی اتصال می‌یابند.

Joining (J) segments. توالی‌های کدکنندهٔ کوتاهی بین قطعات ژنی متغیر (V) و ثابت (C) در تمام لوکوس‌های Ig و TCR؛ که در جریان تکامل لنفوسیت‌ها همراه با قطعات D دستخوش نوترکیبی سوماتیک با قطعات V می‌شوند. DNA بازآرائی شدهٔ VDJ، انتهای کربوکسی نواحی V پذیرندهٔ آنتی‌ژنی شامل سومین نواحی بسیار متغیر (CDR) را کد می‌نماید. استفادهٔ تصادفی از قطعات J مختلف در ایجاد تنوع در گنجینهٔ پذیرندهٔ آنتی‌ژنی مشارکت می‌کند.

Junctional diversity. تنوع در گنجینه‌های آنتی‌بادی و TCR که ناشی از اضافه‌شدن یا حذف‌شدن تصادفی توالی‌های نوکلئوتیدی در محل اتصال بین قطعات ژنی V، D و J می‌باشد.

Kaposi sarcoma. تومور بدخیم سلول‌های عروقی که غالباً در بیماران مبتلا به ایدز دیده میشود. سارکوم کاپوزی با عفونت توسط هرپس ویروس مرتبط با سارکوم کاپوزی (هرپس ویروس ۸ انسانی) در ارتباط می‌باشد.

Killer cell Ig-like receptors (KIRs). پذیرنده‌های سطحی سلول‌های NK از ابرخانواده Ig که آللهای HLA-A، HLA-B و HLA-C از مولکول‌های MHC کلاس I را شناسائی می‌کنند. تعدادی از KIRها دارای انتهاهای سیتوپلاسمی حاوی ITIMها جهت انتقال سیگنال هستند که سیگنال مهاری ارسال می‌کنند و سبب غیرفعال‌شدن سلولهای NK می‌شوند. تعدادی از اعضای خانوادهٔ KIR انتهای سیتوپلاسمی کوتاه و فاقد ITIMها را دارند و به عنوان پذیرنده‌های فعال‌سازی عمل می‌کنند.

Knockout mouse. موشی که در آن یک یا چندین ژن هدف، تخریب شده است که از تکنیک نوترکیبی هومولوگ برای ایجاد آنها استفاده می‌شود. موش‌های حذف ژن‌شدهٔ فاقد ژن‌های عملکردی کدکنندهٔ سایتوکاین‌ها، پذیرنده‌های سطحی سلول، مولکول‌های انتقال‌دهندهٔ سیگنال و فاکتورهای نسخه‌برداری اطلاعات وسیعی را در مورد نقش این مولکول‌ها در سیستم ایمنی فراهم آورده‌اند.

Lamina propria. لایه‌ای از بافت مخاطی است زیر اپی‌تلیوم بافت‌های مخاطی مانند روده‌ها و راه‌های هوایی، جایی که سلول‌های دندریتیک، ماست‌سل‌ها و ماکروفاژها پاسخ‌های ایمنی علیه پاتوژن‌های مهاجم را میانجیگری می‌کنند.

Langerhans cells. سلول‌های دندریتی نابالغی که به

صورت شبکهٔ پیوسته‌ای در لایهٔ اپیدرمی پوست یافت می‌شوند و وظیفهٔ اصلی آنها به دام انداختن و انتقال آنتی‌ژن‌های پروتئینی به گره‌های لنفی درناژکننده می‌باشد. سلول‌های لانگرهانس در جریان مهاجرت به گره‌های لنفی، به سلول‌های دندریتیک بالغ تمایز پیدا می‌کنند که می‌توانند به طور مؤثری آنتی‌ژن را به سلول‌های T بکر عرضه نمایند.

Large granular lymphocyte. نام دیگر سلول NK که بر اساس ظاهر مرفولوژیک این نوع سلول در خون انتخاب شده است.

Late-phase reaction. یکی از اجزاء واکنش ازدیاد حساسیت زودرس که ۴ـ۲ ساعت پس از دگرانوله‌شدن ماست‌سل‌ها و بازوفیل‌ها آغاز می‌شود و با ارتشاح التهابی ائوزینوفیل‌ها، بازوفیلها، نوتروفیل‌ها و لنفوسیت‌ها مشخص می‌گردد. حملات مکرر این واکنش التهابی مرحلهٔ دیررس می‌تواند منجر به آسیب بافتی شود.

Lck. تایروزین کیناز غیر پذیرنده‌ای از خانوادهٔ Src که به طور غیر کووالان به انتهاهای سیتوپلاسمی مولکول‌های CD4 و CD8 در سلول‌های T متصل می‌شود و در وقایع انتقال سیگنال اولیه در جریان فعال‌شدن سلول‌های T توسط آنتی‌ژن شرکت می‌کند. Lck باعث فسفریلاسیون تایروزین در انتهاهای سیتوپلاسمی پروتئین‌های CD3 و ζ کمپلکس TCR می‌شود.

Lectin pathway of complement activation. مسیری از فعال شدن کمپلمان که با اتصال پلی‌ساکاریدهای میکروبی به لکتین‌های در گردش نظیر MBL فعال می‌شود. MBL از نظر ساختمانی به C1q شباهت دارد و (همانند C1q) کمپلکس آنزیمی C1r-C1s یا سرین استراز دیگری به نام سرین استراز مرتبط با پروتئین اتصالی مانوز را فعال می‌نماید. بقیه مراحل مسیر لکتین که با تجزیهٔ C4 آغاز می‌شود، با مسیر کلاسیک یکسان است.

Leishmania. انگل تک‌یاخته درون سلولی اجباری که ماکروفاژها را آلوده می‌کند و باعث بیماری التهابی مزمن در بسیاری از بافت‌ها می‌شود. عفونت *لیشمانیا* در موش‌ها به عنوان یک سیستم مدل برای مطالعهٔ اعمال اجرائی سایتوکاین‌های متعدد و زیررده‌های سلول‌های T یاریگر تولیدکنندهٔ آنها به کار می‌رود. پاسخ‌های T_H1 در برابر *لیشمانیا ماژور* و تولید همزمان IFN-γ، باعث کنترل عفونت می‌شوند، در حالیکه پاسخ‌های T_H2 همراه با تولید IL-4 منجر به بیماری منتشر کشنده می‌گردند.

Lethal hit. اصطلاحی است برای توصیف وقایعی که بعد از اتصال CTL به سلول هدف، باعث آسیب غیر قابل‌برگشت به آن می‌شوند. ضربهٔ مرگ شامل اگزوسیتوز گرانولی CTL، پلیمریزه‌شدن پرفورین در غشای سلول هدف و ورود یون‌های کلسیم و آنزیم‌های القاءکننده آپوپتوزیس (گرانزایم‌ها) به درون سیتوپلاسم سلول هدف می‌باشد.

Leukemia. بدخیمی پیش‌سازهای سلول‌های خونی در مغز استخوان که در جریان آن معمولاً تعداد زیادی از سلول‌های لوسمی در مغز استخوان یافت می‌شوند و اغلب در جریان خون گردش می‌کنند. لوسمی‌های لنفوسیتی از پیش‌سازهای سلول‌های B یا T، لوسمی‌های میلوژن از پیش‌سازهای گرانولوسیتی یا مونوسیتی و لوسمی‌های اریتروئیدی از پیش‌سازهای گلبول‌های قرمز خون مشتق می‌شوند.

Leukocyte adhesion deficiency (LAD). گروه نادری از بیماری‌های نقص ایمنی همراه با عوارض عفونی که به دلیل اختلال در بروز مولکول‌های چسبان لکوسیتی که برای فراخوانی فاگوسیت‌ها و لنفوسیت‌ها به درون بافت‌ها مورد نیاز هستند، به وجود می‌آید. LAD-1 ناشی از موتاسیون در ژن کدکنندهٔ پروتئین CD18 می‌باشد که جزئی از β_2 اینتگرین‌ها محسوب می‌شود. LAD-2 به دلیل موتاسیون در ژنی به وجود می‌آید که ناقل فوکوز درگیر در ساخت لیگاندهای لکوسیتی برای سلکتین‌های اندوتلیال را کد می‌کند.

Leukotrienes. گروهی از میانجی‌های التهابی لیپیدی مشتق از اسید آراشیدونیک که به وسیلهٔ مسیر لیپواکسیژناز در بسیاری از سلول‌ها تولید می‌شوند. ماست‌سل‌ها مقادیر فراوانی لکوترین C_4 (LTC_4) و فرآورده‌های تجزیه‌ای آن یعنی LTD_4 و LTE_4 را می‌سازند که به پذیرنده‌های اختصاصی بر سطح

سلول‌های عضلانی صاف متصل شده و باعث انقباض طولانی مدت برونش‌ها می‌شوند. لکوترین‌ها در پاتولوژی آسم برونشی دخالت می‌کنند. LTC_4، LTD_4، LTE_4 را در مجموع slow-reacting substance of anaphylaxis می‌نامند.

Lipopolysaccharide. مترادف **endotoxin** است.

Live virus vaccine. واکسنی که از یک نوع ویروس زنده ولی غیر بیماریزا (ضعیف‌شده) تشکیل شده است. ویروس‌های ضعیف‌شده حامل موتاسیون‌هائی هستند که با چرخهٔ زندگی ویروس و یا بیماریزائی آن تداخل ایجاد می‌کنند. چون واکسن‌های ویروسی زنده، در واقع سلول‌های میزبان را آلوده می‌نمایند، در نتیجه می‌توانند پاسخ‌های ایمنی را به طور مؤثری تحریک کنند که برای محافظت بر علیه عفونت ویروسی طبیعی مناسب می‌باشند. یکی از واکسن‌های ویروسی زنده، واکسن ویروس پولیوی سابین است.

Lymph node. اندام‌های کوچک ندولار غنی از لنفوسیت، کپسول‌دار که در طول مجاری لنفاوی در سرتاسر بدن واقع شده‌اند و پاسخ‌های ایمنی آداپتیو در برابر آنتی‌ژن‌های با منشاء لنفی در آنها آغاز می‌گردد. گره‌های لنفی که اندام‌های لنفاوی محیطی یا ثانویه می‌باشند دارای ساختار آناتومیک تخصص یافته‌ای می‌باشند که واکنش متقابل بین سلول‌های B، سلول‌های T و سلول‌های دندریتیک، ماکروفاژها و آنتی‌ژن را تنظیم می‌کند تا بالاترین حد پاسخ‌های ایمنی حفاظتی فراهم شود. گره‌های لنفی همچنین عملکرد فیلترینگ را اجرا می‌کنند و باعث به دام‌افتادن میکروارگانیسم‌ها و سایر عوامل بالقوه خطرناک در مایع بافتی از طریق درناژ لنف به داخل خون می‌شوند.

Lymphatic system. سیستمی از رگ‌ها در سرتاسر بدن که مایع بافتی با منشاء خونی به نام لنف را جمع‌آوری می‌کند و از طریق کانال توراسیک به گردش خون باز می‌گرداند. گره‌های لنفی در طول این رگها پراکنده شده‌اند و آنتی‌ژن‌های موجود در لنف را به دام انداخته و نگاه می‌دارند.

Lymphocyte homing. مهاجرت جهت‌دار زیررده‌ای از لنفوسیت‌های در گردش به بافت‌های خاص. لانه‌گزینی لنفوسیت توسط بیان انتخابی مولکول‌های چسبان اندوتلیال و کموکاین در بافت‌های مختلف تنظیم می‌شود. برای مثال برخی از لنفوسیت‌ها ترجیحاً در مخاط روده لانه‌گزینی می‌کنند که این عمل توسط کموکاین CCL25 و مولکول چسبان اندوتلیال MadCAM تنظیم می‌شود که هر دو در روده بیان شده و به ترتیب به پذیرنده کموکاین CCR9 و اینتگرین $\alpha_4\beta_1$ روی لنفوسیت‌های لانه‌گزین روده بیان می‌شوند.

Lymphocyte maturation. فرآیندی که در جریان آن سلول‌های پیش‌ساز چند توانه موجود در مغز استخوان به لنفوسیت‌های B یا T بالغ دست‌نخورده‌ای تکامل پیدا می‌کنند که حامل پذیرنده‌های آنتی‌ژنی بوده و در بافت‌های لنفاوی محیطی جایگزین می‌شوند. این فرآیند در محیطهای خاص مغز استخوان (برای سلول‌های B) و تیموس (برای سلول‌های T) انجام می‌پذیرد. این فرآیند با **تکامل لنفوسیت** مترادف می‌باشد.

Lymphocyte migration. حرکت لنفوسیت‌ها از جریان خون به درون بافت‌های محیطی را گویند.

Lymphocyte recirculation. حرکت پیوستهٔ لنفوسیت‌های بکر از جریان خون به اندام‌های لنفاوی ثانویه و برگشت آنها به خون را گویند.

Lymphocyte repertoire. مجموعهٔ کاملی از پذیرنده‌های آنتی‌ژنی و در نتیجه ویژگی‌های آنتی‌ژنی که بر سطح لنفوسیت‌های B و T هر فرد بروز می‌کنند.

Lymphoid follicle. ناحیهٔ غنی از سلول B در گره لنفی یا طحال که ناحیهٔ تکثیر و تمایز القاءشده توسط آنتی‌ژن در سلول‌های B می‌باشد. در جریان پاسخ‌های سلول B نسبت به آنتی‌ژن‌های پروتئینی که جزء پاسخ‌های وابسته به سلول T محسوب می‌شوند، مرکز زایگری در درون فولیکول‌ها به وجود می‌آید.

Lymphoid tissue inducer cells. یک نوع از سلول‌های لنفوئیدی ذاتی مشتق از سیستم هماتوپوئز که ایجاد گره‌های لنفی و سایر اندام‌های لنفی ثانویه را تحریک می‌کنند، تا حدی به دلیل تولید سایتوکاین‌های لنفوتوکسین ـ α و لنفوتوکسین ـ β ($LT\beta$)

Lymphokine. نام قدیمی سایتوکاین‌ها (میانجی‌های

پروتئینی محلول پاسخ‌های ایمنی) که به وسیلهٔ لنفوسیت‌ها تولید می‌شوند.

Lymphokine-activated killer (LAK) cells. سلول‌های NK که بر اثر مجاورت با دوزهای بالای IL-2، فعالیت سایتولیتیک شدیدی در برابر سلول‌های توموری از خود نشان می‌دهند. سلول‌های LAK تولیدشده در آزمایشگاه را به طور انتخابی به بدن بیماران سرطانی بر می‌گردانند تا تومورهای آنها را درمان کنند.

Lymphoma. تومور بدخیم لنفوسیت‌های B یا T که معمولاً از بافت‌های لنفاوی منشاء می‌گیرند و بین آنها منتشر می‌شوند ولی ممکن است به سایر بافت‌ها هم انتشار یابند. لنفوم‌ها اغلب خصوصیات فنوتایپی آن دسته از لنفوسیت‌های طبیعی را بروز می‌دهند که از آنها مشتق شده‌اند.

Lymphotoxin (LT, TNF-β). سایتوکاینی که به وسیلهٔ سلول‌های T تولید می‌شود، به TNF شباهت دارد و به همان پذیرنده‌های TNF متصل می‌شود. LT نیز مانند TNF اثرات پیش‌التهابی دارد، مثلاً باعث فعال‌شدن سلول‌های اندوتلیال و نوتروفیل‌ها می‌شود. LT در تکامل طبیعی اندام‌های لنفاوی نیز نقش اساسی دارد.

Lysosome. اندامک اسیدی متصل به غشا که در سلول‌های فاگوسیتی به فراوانی یافت می‌شود و محتوی آنزیم‌های پروتئولیتیکی است که پروتئین‌های مشتق از محیط خارج سلول و نیز درون سلول را تجزیه می‌کنند. لیزوزوم‌ها در مسیر MHC کلاس II پردازش آنتی‌ژن‌ها دخالت دارند.

M cells. سلول‌های اپی‌تلیال مخاط گوارشی تخصص‌یافته‌ای که روی پلاک‌های پی‌یر روده را می‌پوشانند و باعث انتقال آنتی‌ژن‌ها به پلاک‌های پی‌یر می‌شوند.

M1 macrophages. **فعال‌شدن ماکروفاژ از مسیر کلاسیک** را ببینید.

M2 macrophages. **فعال‌شدن ماکروفاژ از مسیر آلترناتیو** را ببینید.

Macrophage. سلول فاگوسیتی که از سلول‌های خونساز منشاء گرفته است و در هر دو دسته پاسخ‌های ایمنی ذاتی و آداپتیو نقش مهمی ایفاء می‌کند. ماکروفاژها به وسیلهٔ فرآورده‌های میکروبی نظیر اندوتوکسین و سایتوکاین‌های سلول T مانند IFN-γ فعال می‌شوند. ماکروفاژهای فعال‌شده، میکروارگانیسم‌ها را فاگوسیتوز کرده و از بین می‌برند؛ سایتوکاین‌های پیش‌التهابی ترشح می‌کنند و آنتی‌ژن‌ها را به سلول‌های T یاریگر عرضه می‌نمایند. ماکروفاژها شامل سلول‌های مشتق شده از مونوسیت‌های گردش خون هستند که به تازگی به موضع التهاب فراخوانده شده‌اند و یا در بافت از سلول‌های پیش‌ساز جنینی خونساز مشتق می‌شوند. ماکروفاژها در بافت‌های مختلف به اشکال مرفولوژیک متفاوتی در می‌آیند نظیر میکروگلیا در سیستم عصبی مرکزی، سلول‌های کوپفر در کبد، ماکروفاژهای آلوئولی در ریه و استئوکلاست‌ها در استخوان.

Major histocompatibility complex (MHC). لوکوس ژنتیکی بزرگی (بر روی کروموزوم ۶ انسان و کروموزوم ۱۷ موش) که حاوی ژن‌های بسیار پلی‌مورفیک کدکنندهٔ مولکول‌های اتصال‌یابنده به پپتیدی می‌باشد که مورد شناسائی لنفوسیت‌های T قرار می‌گیرند. لوکوس MHC شامل ژن‌های کدکنندهٔ سایتوکاین‌ها، مولکول‌های درگیر در پردازش آنتی‌ژن و پروتئین‌های کمپلمان نیز می‌باشد.

Major histocompatibility complex (MHC) molecule. پروتئین غشائی هترودایمری که به وسیلهٔ لوکوس MHC کد می‌شود و به عنوان یک مولکول عرضه‌کنندهٔ پپتید جهت شناسائی توسط لنفوسیت‌های T عمل می‌کند. دو نوع مولکول MHC با ساختمان متفاوت وجود دارند. مولکول‌های MHC کلاس I بر سطح اکثر سلول‌های هسته‌دار یافت می‌شوند، به پپتیدهای مشتق از پروتئین‌های سیتوزولی اتصال می‌یابند و به وسیلهٔ سلول‌های $CD8^+$ T مورد شناسائی قرار می‌گیرند. مولکول‌های MHC کلاس II تا حدود زیادی به APCهای حرفه‌ای محدود هستند، به پپتیدهای مشتق از پروتئین‌های اندوسیتوز شده، اتصال می‌یابند و توسط سلول‌های $CD4^+$ T شناسائی می‌شوند.

Mannose-binding lectin (MBL). پروتئین پلاسمائی که به واحدهای مانوز در دیوارهٔ سلولی باکتری‌ها متصل می‌شود و با تقویت فاگوسیتوز باکتری توسط ماکروفاژها به عنوان یک اپسونین عمل می‌کند. ماکروفاژها دارای

یک پذیرندهٔ سطحی برای C1q هستند که به MBL نیز متصل می‌شود و برداشتن ارگانیسم‌های اپسونیزه شده را میانجیگری می‌کند.

Mannose receptor. پذیرندهٔ اتصال‌یابنده به کربوئیدرات (لکتین) که بر سطح ماکروفاژها بروز می‌کند و به واحدهای مانوز و فوکوز در دیوارهٔ سلولی میکروب‌ها متصل می‌شود و باعث فاگوسیتوز ارگانیسم‌ها می‌گردد.

Marginal zone. ناحیهٔ محیطی فولیکول‌های لنفاوی طحال که حاوی ماکروفاژهائی است که در به دام انداختن آنتی‌ژن‌های پلی‌ساکاریدی کارائی زیادی دارند. چنین آنتی‌ژن‌هائی ممکن است برای مدت‌های طولانی بر سطح ماکروفاژهای ناحیهٔ حاشیه‌ای باقی بمانند و در آنجا مورد شناسائی سلول‌های B طحال قرار بگیرند یا به درون فولیکول‌ها حمل شوند.

Marginal zone B lymphocytes. یک زیر رده از لنفوسیت‌های B که به ویژه در ناحیه مارژینال طحال یافت می‌شوند و به طور سریع به آنتی‌ژن‌های میکروبی منتقل شده در اثر خون با تولید آنتی‌بادی‌های IgM با تنوع محدود پاسخ می‌دهند.

Mast cell. سلول مجری اصلی واکنش‌های ازدیاد حساسیت زودرس (آلرژیک). ماست‌سل‌ها از مغز استخوان منشاء می‌گیرند، در اکثر بافت‌ها و در مجاورت رگ‌های خونی ساکن می‌شوند، پذیرندهٔ دارای میل پیوندی بالا برای ناحیهٔ IgE Fc را بروز می‌دهند، و دارای گرانول‌های پر از میانجی متعدد هستند. اتصال متقاطع IgE اتصال‌یافته به پذیرنده‌های Fc ماست‌سل‌ها توسط آنتی‌ژن باعث رهاشدن محتویات گرانولی آنها و نیز ساخت و ترشح میانجی‌های جدید و در نتیجه بروز واکنش ازدیاد حساسیت زودرس می‌گردد.

Mature B cell. سلول‌های B دست‌نخورده‌ای که IgM و IgD را بروز می‌دهند و صلاحیت عملکردی دارند و نشان‌دهندهٔ مرحلهٔ نهائی بلوغ سلول‌های B در مغز استخوان هستند و در اندام‌های لنفاوی محیطی جایگزین می‌شوند.

Membrane attack complex (MAC). کمپلکس لیتیکی از اجزای انتهائی آبشار کمپلمان شامل C6، C7، C8 و کپی‌های متعدد از C9 که در غشای سلول‌های هدف تشکیل می‌شود. MAC باعث تغییرات یونی و اسمزی کشنده در سلول‌ها می‌گردد.

Memory. خصوصیت سیستم ایمنی آداپتیو در پاسخ‌دهی سریعتر، شدیدتر و با کارائی بیشتر نسبت به برخوردهای مکرر با یک آنتی ژن در مقایسه با پاسخ اولیه.

Memory lymphocytes. لنفوسیت‌های B یا T که پاسخ‌های سریعتر و شدیدتری به برخوردهای دوم و بیشتر با آنتی‌ژن‌ها می‌دهند (یعنی پاسخ‌های خاطره یا یادآور). سلول‌های B و T خاطره بر اثر تحریک لنفوسیت‌های دست‌نخورده توسط آنتی‌ژن تولید می‌شوند و سال‌ها پس از حذف آنتی‌ژن همچنان از نظر عملکرد خاموش باقی می‌مانند. لنفوسیت‌های خاطره پاسخ‌های قوی و سریع مسیر تماس‌های ثانویه یا متعاقب با آنتی‌ژن را ایجاد می‌کنند.

MHC restriction. یکی از خصوصیات لنفوسیت‌های T، به طوری که آنتی‌ژن‌های پپتیدی بیگانه را تنها زمانی شناسائی می‌کنند که به یکی از آلل‌های خاص مولکول‌های MHC اتصال یافته باشند.

MHC tetramer. ماده واکنش‌گری که جهت تشخیص و شمارش سلولهای T بکار می‌رود و به طور اختصاصی یک کمپلکس پپتید ـ MHC خاص را شناسایی می‌کنند. ماده واکنش‌گر شامل چهار مولکول MHC (معمولاً کلاس I) نوترکیب و بیوتین‌ایله شده است که به یک مولکول اویدین نشاندار با فلوروکروم و یک پپتید اتصال یافته است. سلولهای T اتصال‌یافته به MHC ـ تترامر را می‌توان با فلوسیتومتری تشخیص داد.

β_2-microglobulin. زنجیره سبک مولکول MHC کلاس I. β_2 ـ میکروگلوبولین یک پروتئین خارج سلولی است که توسط یک ژن غیرپلی‌مورف خارج از MHC کد شده، از لحاظ ساختاری شبیه دومین ایمونوگلبولین است و در تمام مولکول‌های MHC کلاس I یکسان است.

Mitogen-activated protein (MAP) kinase cascade. آبشار انتقال سیگنالی که با شکل فعال پروتئین Ras آغاز می‌شود و شامل فعال‌شدن متوالی سه سرین/ ترەاونین کیناز می‌باشد که آخرین آنها MAP کیناز است. MAP کیناز به نوبهٔ خود سایر آنزیم‌ها یا فاکتورهای نسخه‌برداری را فسفریله کرده و فعال

می‌نماید. مسیر MAP کیناز یکی از مسیرهای انتقال سیگنال متعددی است که بر اثر اتصال آنتی‌ژن به TCR و BCR فعال می‌شود.

Mixed leukocyte reaction (MLR). واکنشی که سلول‌های T آلوراکتیو فرد در برابر آنتی‌ژن‌های MHC موجود بر سطح گلبول‌های قرمز فرد دیگر در شرایط ***in vitro*** نشان می‌دهند. در MLR، تکثیر و ترشح سایتوکاین به وسیلهٔ هر دو دسته سلول‌های $CD4^+$ T و $CD8^+$ اتفاق می‌افتد.

Molecular mimicry. مکانیسم فرضی خودایمنی آغاز شده بر اثر آلودگی با یک میکروب که دارای آنتی‌ژن‌هائی می‌باشد که با آنتی‌ژن‌های خودی واکنش متقاطع نشان می‌دهند. پاسخ‌های ایمنی در برابر میکروب منجر به واکنش‌دهی بر علیه بافت‌های خودی می‌شوند.

Monoclonal antibody. آنتی‌بادئی که برای یک آنتی‌ژن ویژگی دارد و به وسیلهٔ یک هیبریدومای سلول B (ردهٔ سلولی که بر اثر ادغام یک سلول B طبیعی با یک رده سلول سرطانی فناناپذیر B حاصل می‌شود) تولید می‌گردند. آنتی‌بادی‌های مونوکلونال کاربرد وسیعی در تحقیقات تشخیص بالینی و درمان دارند.

Monocyte. نوعی سلول خونی در گردش که از مغز استخوان منشأ می‌گیرد و پیش‌ساز ماکروفاژهای بافتی می‌باشد. مونوسیت‌ها به طور فعالی به نواحی التهابی فراخوانده می‌شوند تا در آنجا به ماکروفاژها تمایز یابند.

Monokine. نام قدیمی سایتوکاینی که توسط فاگوسیت‌های تک‌هسته‌ای تولید می‌شود.

Mononuclear phagocytes. سلول‌هائی که از یک ردهٔ سلولی مشترک در مغز استخوان منشأ می‌گیرند و وظیفهٔ اصلی آنها فاگوسیتوز است. این سلول‌ها در مراحل شناسائی و فعال‌سازی پاسخ‌های ایمنی آداپتیو به عنوان سلول‌های کمکی و در ایمنی ذاتی و آداپتیو به عنوان سلول‌های مجری عمل می‌کنند. فاگوسیت‌های تک‌هسته‌ای به صورت کاملاً تمایزنیافته‌ای به نام مونوسیت‌ها در خون گردش می‌نمایند و پس از جایگزینی در بافت‌ها، به ماکروفاژها تمایز پیدا می‌کنند.

Mucosa-associated lymphoid tissue (MALT). لنفوسیت‌ها و سلول‌های کمکی موجود در مخاط دستگاه‌های معدی روده‌ای و تنفسی که جایگاه‌های ایجاد پاسخ‌های ایمنی آداپتیو در برابر آنتی‌ژن‌های محیطی هستند. بافت‌های لنفاوی وابسته به مخاط شامل لنفوسیت‌های درون اپی‌تلیال به ویژه سلول‌های T و مجموعه‌های منظمی از لنفوسیت‌ها می‌باشند که غالباً غنی از سلول‌های B بوده و در زیر اپی‌تلیوم مخاطی قرار دارند مانند پلاک‌های پی‌یر در روده یا لوزه‌ها حلقی.

Mucosal-associated invariant T (MAIT) cells. یک زیررده از سلول‌های T است که نوعی $TCR\alpha\beta$ نامتغیر اختصاصی علیه متابولیت‌های ریبوفلاوین قارچی و باکتریایی بیان می‌کنند این مولکول‌ها توسط MHC کلاس I غیرپلی‌مورفیک عرضه می‌شود. عمدهٔ سلول‌های MAIT، $CD8^+$ هستند که هم با ریبوفلاوین میکروبی و هم با سایتوکاین‌ها فعال می‌گردند و عملکرد التهابی و سایتوتوکسیک دارند. سلول‌های MAIT حدود ۵۰ درصد از سلول‌های T موجود در کبد انسان را شامل می‌شوند.

Mucosal immune system. بخشی از سیستم ایمنی که مسئول پاسخ‌دهی و حفاظت در برابر میکروب‌هائی است که از طریق سطوح مخاطی نظیر دستگاه‌های معدی روده‌ای و تنفسی وارد بدن می‌شوند. سیستم ایمنی مخاطی از بافت‌های لنفاوی وابسته به مخاط تشکیل شده است که شامل مجموعه‌هائی از لنفوسیت‌ها و سلول‌های کمکی در اپی‌تلیوم و لامیناپروپریای سطوح مخاطی هستند.

Multiple myeloma. تومور بدخیم سلول‌های B تولیدکنندهٔ آنتی‌بادی که اغلب Ig یا بخش‌هائی از مولکول‌های Ig را ترشح می‌کنند. آنتی‌بادی‌های مونوکلونال تولیدشده به وسیلهٔ مالتیپل میلوماها در بررسی‌های بیوشیمیائی اولیهٔ ساختمان آنتی‌بادی بسیار سودمند بوده‌اند.

Multivalency. Polyvancy را ببینید.

Mycobacterium. گونه‌ای از باکتری‌های بی‌هوازی که بسیاری از سویه‌های آن در درون فاگوسیت‌ها زنده می‌مانند و بیماری ایجاد می‌کنند. روند دفاعی اصلی بر علیه مایکوباکتری‌هائی نظیر *مایکوباکتریوم توبرکولوزیس* ایمنی سلولی می‌باشد.

Myeloid-derived suppressor cells. گروه هتروژنی از پیش‌سازهای میلوئید نابالغ که پاسخ‌های ایمنی ضد تومور را مهار می‌کنند و در بافت‌های لنفی، خون یا تومورهای حیواناتی که تومور در آنها القاء شده است و بیماران مبتلا به سرطان یافت می‌شوند. این سلول‌ها Ly6C یا Ly6G و CD11b را در موش و CD33، CD11b و CD15 را در انسان بیان می‌کنند.

N nucleotides. نوکلئوتیدهایی که به طور تصادفی در محل اتصال قطعات ژنی V، D و J در ژنهای Ig یا TCR در جریان تکامل لنفوسیتها اضافه می‌شوند. اضافه‌شدن بیش از ۲۰ عدد از این نوکلئوتیدها که توسط آنزیم داکسی نوکلئوتیدیل ترانسفراز انتهایی میانجیگری می‌شود مسئول ایجاد تنوع در گنجینه‌های آنتی‌بادی و TCR می‌باشد.

Naive lymphocyte. لنفوسیت B یا T بالغ که برخورد قبلی با آنتی‌ژن نداشته است یا از اخلاف لنفوسیت‌های بالغ تحریک‌نشده با آنتی‌ژن محسوب نمی‌شود. زمانی که لنفوسیت‌های بکر به وسیلهٔ آنتی‌ژن تحریک می‌شوند به لنفوسیت‌های مجری نظیر سلول‌های B ترشح‌کنندهٔ آنتی‌بادی یا سلول‌های T یاریگر و CTLها تمایز پیدا می‌کنند. لنفوسیت‌های بکر دارای شاخص‌های سطحی و الگوهای بازگردشی هستند که با لنفوسیت‌های از قبل فعال‌شده تفاوت دارند. ("Naive" به فرد ایمونیزه‌نشده نیز گفته می‌شود.)

Natural antibodies. آنتی‌بادی‌های IgM که به طور عمده توسط سلول‌های B-1 تولید می‌شوند و برای باکتری‌های شایع در محیط اطراف و نیز دستگاه معدی روده‌ای ویژگی دارند. افراد سالم دارای آنتی‌بادی‌های طبیعی هستند بدون اینکه نشانه‌ای از عفونت وجود داشته باشد و این آنتی‌بادی‌ها به عنوان مکانیسم دفاعی از پیش ساخته شده بر علیه میکروب‌هائی عمل می‌کنند که قادر به نفوذ از سدهای اپی تلیال بوده‌اند. برخی از این آنتی‌بادی‌ها با آنتی‌ژن‌های گروه خونی ABO واکنش متقاطع نشان می‌دهند و مسئول واکنش‌های انتقال خون هستند.

Natural killer (NK) cells. زیررده‌ای از سلول‌های لنفوئیدی ذاتی هستند. در پاسخ‌های ایمنی ذاتی، سلول‌های آلوده به میکروب را با مکانیسم‌های لیتیک مستقیم و نیز ترشح IFN-γ از بین می‌برند. سلول‌های NK پذیرنده‌های آنتی‌ژنی با انتشار کلونال مانند پذیرنده‌های Ig یا TCRها را بروز نمی‌دهند و فعال‌شدن آنها از طریق مجموعه‌ای از پذیرنده‌های تحریکی و مهاری سطحی سلول انجام می‌پذیرد که پذیرنده‌های مهاری، مولکول‌های MHC خودی را شناسائی می‌کنند.

Natural killer T cells (NKT cells). یک زیررده لنفوسیت‌ها که از لحاظ تعداد کوچک هستند و مولکول‌های سطحی مشخصه هم سلول‌های NK و هم سلول‌های T را بارز می‌کنند. برخی از سلول‌های NKT که NKT ثابت نامیده می‌شوند (iNKT) پذیرنده $\alpha\beta$ سلول T را با تنوع کم بیان می‌کنند که مولکول‌های چربی عرضه شده توسط مولکول‌های CD1 را عرضه می‌نمایند. عملکرد فیزیولوژیک سلول‌های NKT به خوبی مشخص نشده‌اند.

Negative selection. فرآیندی که از طریق آن لنفوسیت‌های در حال تکاملی که پذیرنده‌های آنتی‌ژنی خودواکنشگر را بروز می‌دهند، حذف می‌شوند و در نتیجه در حفظ تحمل به خود مشارکت می‌کنند. گزینش منفی لنفوسیت‌های T در حال تکامل (تیموسیت‌ها) بهتر شناخته شده است و شامل اتصال با میل پیوندی تام بالای یک تیموسیت به مولکول‌های MHC خودی همراه با پپتیدهای اتصال یافته بر سطح APCهای تیموس می‌باشد که منجر به مرگ آپوپتوتیک تیموسیت می‌گردد.

Neoepitope. یک بخش از ماکرومولکول‌ها که به تازگی تغییر کرده چه این تغییر شیمیایی باشد یا در مورد پروتئین‌ها، از طریق موتاسیون در ناحیه کدکنندهٔ ژن به گونه‌ای که ساختار جدید توسط آنتی‌بادی‌ها یا سلول‌های T شناسایی گردند. نئواپی‌توپ‌های کد شده توسط پروتئین‌های موتانت، القا‌کنندهٔ اصلی پاسخ‌های اختصاصی تومور سلول‌های T می‌باشد.

Neonatal Fc receptor (FcRn). پذیرندهٔ Fc اختصاصی IgG که باعث انتقال IgG مادری از بین جفت و اپی تلیوم رودهٔ نوزاد می‌شود و در بالغین، موجب افزایش نیمه عمر طولانی مولکول‌های IgG در خون می‌شوند که این امر با ممانعت از تجزیه شدن آنتی‌بادی توسط فاگوسیت‌ها و

سلول‌های اندوتلیال صورت می‌گیرد.

Neonatal immunity. ایمنی هومورال غیرفعال در برابر عفونت‌ها که در چند ماه اول زندگی یعنی پیش از تکامل سیستم ایمنی در پستانداران وجود دارد. ایمنی در دوران نوزادی به وسیلهٔ آنتی‌بادی‌های مادری که از جفت عبور کرده و پیش از تولد وارد گردش خون جنین شده‌اند و نیز آنتی‌بادی‌های موجود در شیر که پس از بلع، از اپی‌تلیوم روده عبور کرده‌اند، ایجاد می‌گردد.

Neutrophil (polymorphonuclear leukocyte ،PMN نیز نامیده می‌شود). سلول فاگوسیتی که با داشتن هسته کروی چندقسمتی و گرانولهای سیتوپلاسمی پر از آنزیمهای تجزیه کننده مشخص می‌شود. PMNها فراوان‌ترین گلبول سفید در گردش هستند و سلول اصلی می‌باشند که پاسخهای التهابی حاد در برابر عفونتهای باکتریایی را میانجیگری می‌کنند.

Nitric oxide. مولکولی که طیف عملکرد وسیعی دارد و در ماکروفاژها به عنوان یک عامل میکروب‌کش قوی عمل می‌کند تا ارگانیسم‌های بلع‌شده را از بین ببرد.

Nitric oxide synthase. یکی از اعضای خانواده‌ای از آنزیم‌ها که ترکیب وازواکتیو و میکروب‌کش اکسیدنیتریک را از L ـ آرژی‌نین می‌سازد. ماکروفاژها پس از فعال‌شدن توسط محرک‌های میکروبی یا سایتوکاینی، نوع قابل القاء این آنزیم را بروز می‌دهند.

NOD Like receptors (NLRs). خانواده‌ای از پروتئین‌های سیتوزولی چند دومینی که PAMPها و DAMDهای سیتوپلاسمی را شناسایی کرده و سایر پروتئین‌ها را جهت تشکیل کمپلکس سیگنالینگ گردآوری می‌کنند.

Notch 1. یک پذیرنده سیگنالینگ سطح سلول که پس از اتصال لیگاند به صورت پروتئولیتیک شکسته می‌شود و بخش شکسته شده داخل سلولی به هسته مهاجرت کرده و بیان ژن‌ها را تنظیم می‌نماید. سیگنالینگ Notch 1 جهت متعهدشدن پیش‌سازهای سلول T به ردهٔ سلول $T\alpha\beta$ ضروری است.

Nuclear factor κB (NF-κB). خانواده‌ای از فاکتورهای نسخه‌برداری که شامل هومودایمر یا هترودایمرهائی از پروتئین‌های هومولوگ هستند که به پروتئین c-Rel شباهت دارند. پروتئین‌های NF-κB در نسخه‌برداری از بسیاری از ژن‌ها در هر دو دسته پاسخ‌های ایمنی ذاتی و اداپتیو نقش دارند.

Nuclear factor of activated T cells (NFAT). فاکتور نسخه‌برداری که برای بروز IL-2، IL-4 و TNF و سایر ژن‌های سایتوکاینی مورد نیاز است. چهار NFAT مختلف به وسیلهٔ ژن‌های متفاوتی کد می‌شوند. NFATp و NFATc در سلول‌های T وجود دارند. NFAT سیتوپلاسمی به وسیلهٔ دفسفوریلاسیون با واسطهٔ کالسی‌نورین و وابسته به کلسیم ـ کالمودولین فعال می‌شود و امکان می‌دهد تا NFAT به درون هسته حمل شود و معمولاً همراه با سایر فاکتورهای نسخه‌برداری نظیر AP-1 به توالی‌های اتصالی تکراری در نواحی تنظیمی ژن‌های IL-2، IL-4 و سایر ژنهای سایتوکاین‌ها اتصال می‌یابد.

Nude mouse. نژادی از موش‌ها که تکامل تیموس در آنها صورت نمی‌پذیرد و در نتیجه لنفوسیت‌های T و نیز فولیکول‌های موئی در آنها تشکیل نمی‌شوند. موش‌های nude از نظر تجربی برای تعیین نقش لنفوسیت‌های T در ایمنی و بیماری به کار می‌روند.

Oncofetal antigen. پروتئین‌هائی که بر سطح تعدادی از سلول‌های سرطانی و بافت‌های طبیعی در حال تکامل جنینی به فراوانی یافت می‌شوند ولی در بافت‌های بالغین بروز نمی‌کنند. آنتی‌بادی‌های اختصاصی این پروتئین‌ها را غالباً برای تشخیص هیستوپاتولوژیک تومورها و نیز پیگیری رشد تومور در بیماران به کار می‌برند. CEA (CD66) و آلفافتوپروتئین دو آنتی‌ژن اونکوفتالی هستند که معمولاً در کارسینوم‌های خاصی یافت می‌شوند.

Opsonin. مولکولی که به سطح میکروب می‌چسبد و می‌تواند به وسیلهٔ پذیرنده‌های سطحی نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها مورد شناسائی قرار گیرد و کارائی فاگوسیتوز میکروب را افزایش دهد. اپسونین‌ها عبارتند از: آنتی‌بادی‌های IgG که به وسیلهٔ پذیرندهٔ $Fc\gamma$ بر سطح فاگوسیت‌ها مورد شناسائی قرار می‌گیرند و قطعات پروتئین‌های کمپلمان که به وسیلهٔ CR1 (CD35) و اینتگرین لکوسیتی Mac-1 شناسائی می‌شوند.

Opsonization. فرآیند اتصال اپسونین‌هائی نظیر IgG و قطعات کمپلمان به سطوح میکروبی که باعث هدف قرار گرفته‌شدن میکروب‌ها جهت فاگوسیتوز می‌گردد.

Oral tolerance. سرکوب پاسخ‌های ایمنی هومورال و سلولی سیستمیک در برابر یک آنتی‌ژن که پس از تجویز خوراکی آن آنتی‌ژن به‌وجود می‌آید و ناشی از بی‌پاسخی سلول‌های T اختصاصی آنتی‌ژن یا تولید سایتوکاین‌های سرکوبگر ایمنی نظیر فاکتور تغییردهندهٔ رشد ـ β می‌باشد. تحمل خوراکی مکانیسم احتمالی برای جلوگیری از ایجاد پاسخ‌های ایمنی در برابر آنتی‌ژن‌های غذائی و باکتری‌های کومنسالی است که به طور طبیعی در مجرای درونی روده ساکن هستند.

P nucleotides. توالیهای نوکلئوتیدی تکراری کوتاه و وارونه‌ای در محل اتصالات VDJ در ژنهای بازآرایی شدهٔ Ig و TCR که بر اثر شکسته‌شدن متقارن حد واسطهای DNA hairpin توسط RAG-1 و RAG-2 در جریان وقایع نوترکیبی سوماتیک تولید می‌شوند. نوکلئوتیدهای P در ایجاد تنوع الحاقی در پذیرنده‌های آنتی‌ژنی شرکت می‌کنند.

paracrine factor. مولکولی که بر روی سلول‌های کاملاً نزدیک به سلولی که آن فاکتور را تولید کرده‌اند، اثر می‌گذارد. اکثر سایتوکاین‌ها به صورت پاراکرین عمل می‌کنند.

Passive immunity. نوعی ایمنی در برابر یک آنتی‌ژن که با انتقال آنتی‌بادی‌ها یا لنفوسیت‌های فرد ایمن در برابر آن آنتی‌ژن به فرد غیر ایمن به وجود می‌آید. گیرندهٔ چنین انتقالی در برابر آنتی‌ژن ایمن خواهد شد بدون اینکه برخورد قبلی با آنتی‌ژن داشته باشد یا در برابر آن آنتی‌ژن پاسخی داده باشد. نمونه‌ای از ایمنی غیرفعال، انتقال سرم‌های انسانی حاوی آنتی‌بادی‌های اختصاصی برای سموم میکروبی خاص یا سم مار به فرد غیر ایمن می‌باشد.

Pathogen-associated molecular patterns (PAMPs). الگوهای مولکولی همراه با پاتوژن ـ ساختارهای موجود در میکروارگانیسم‌ها و نه سلول‌های پستانداران (میزبان) هستند که به وسیله سیستم ایمنی ذاتی شناخته می‌شوند و آن را تحریک می‌نمایند؛ نظیر لیپوپلی‌ساکارید باکتری‌ها و RNA دورشته‌ای در ویروس‌ها.

Pathogenicity. توانائی یک میکروارگانیسم در ایجاد بیماری را گویند. مکانیسم‌های متعددی در بیماریزائی دخالت دارند که شامل تولید سموم، تحریک پاسخ‌های التهابی میزبان و ایجاد آشفتگی در متابولیسم میزبان می‌باشند.

Pattern recognition receptors. پذیرنده‌های سیگنالینگ سیستم ایمنی ذاتی که PAMPها و DAMPها را شناسایی کرده و بنابراین پاسخ‌های ایمنی ذاتی را فعال می‌کنند. مثال‌هایی از آنها شامل پذیرنده‌های شبه Toll (TLRs) و پذیرنده‌های شبه NOD است (NLRs).

PD-1. یک پذیرنده مهاری می‌باشد که مشابه مولکول CD28 در سطح سلول‌های T فعال شده بروز می‌کند و به PDL-1 یا PDL-2 از اعضای خانواده پروتئین B7 متصل می‌شوند که در سلول‌های مختلفی بروز می‌کنند. بیان PD-1 در سطح سلول‌های T در هنگام عفونت مزمن یا تومورها افزایش می‌یابد و بلوکه کردن PD-1 با آنتی‌بادی مونوکلونال پاسخ‌های ایمنی ضد تومور را افزایش می‌دهد.

Pentraxins. خانواده‌ای از پروتئین‌های پلاسمائی که پنج زیرواحد کروی یکسان دارند؛ به عنوان مثال می‌توان مادهٔ واکنش‌گر فاز حاد به نام پروتئین واکنش‌گر ـ C را نام برد.

Peptide-binding cleft. قسمتی از مولکول MHC که به پپتیدها متصل می‌شود تا آنها را به سلول‌های T عرضه کند. شکاف از یک جفت مارپیچ ـ آلفا ساخته شده است که بر روی سطحی متشکل از صفحهٔ چین‌خورده ـ β هشت رشته‌ای قرار گرفته است. واحدهای پلی‌مورفیک یعنی اسید آمینه‌هائی که در بین آلل‌های مختلف MHC، متفاوت هستند در درون یا پیرامون شکاف واقع شده‌اند.

Perforin. پروتئین تشکیل‌دهندهٔ حفره که به پروتئین C9 کمپلمان شباهت دارد و در گرانول‌های CTLها و سلول‌های NK به صورت مونومر یافت می‌شود. زمانی که مونومرهای پرفورین از گرانول‌های CTLهای

فعال‌شده یا سلول‌های NK رها می‌شوند، وارد سلول‌های هدف شده و منجر به مرگ آپوپتوتیک آنها می‌شود.

Periarteriolar lymphoid sheath (PALS). حلقه‌ای از لنفوسیت‌ها که دور شریانچه‌های کوچک طحال در نزدیکی فولیکول‌های لنفاوی قرار گرفته‌اند. هر PALS تنها حاوی لنفوسیت‌های T می‌باشد که تقریباً دو سوم آنها $CD4^+$ و یک سوم بقیه $CD8^+$ هستند. در پاسخ‌های ایمنی هومورال نسبت به آنتی‌ژن‌های پروتئینی، لنفوسیت‌های B موجود در ناحیهٔ تماس بین PALS و فولیکول‌ها فعال می‌شوند و سپس به فولیکول‌ها مهاجرت می‌کنند تا مراکز زایگر را به وجود آورند.

Peripheral lymphoid organs and tissues. مجموعه‌های منظمی از لنفوسیت‌ها و سلول‌های کمکی شامل طحال، گره‌های لنفی و بافت‌های لنفاوی وابسته به مخاط که پاسخ‌های ایمنی آداپتیو در آنها آغاز می‌شوند.

Peripheral tolerance. بی‌پاسخی فیزیولوژیک در برابر آنتی‌ژن‌های خودی که در بافت‌های محیطی وجود دارند ولی معمولاً در اندام‌های لنفاوی زایا یافت نمی‌شوند. تحمل محیطی بر اثر شناسائی آنتی‌ژن‌ها بدون وجود کمک‌محرک‌های لازم برای فعال‌شدن لنفوسیت‌ها یا تحریک پایدار و مکرر توسط این آنتی‌ژن‌های خودی به وجود می‌آید.

Peyer's patches. بافت لنفاوی سازمان‌یافته‌ای در لامینا پروپریای رودهٔ کوچک که پاسخ‌های ایمنی در برابر پاتوژن‌های روده و دیگر آنتی‌ژن‌های بلعیده شده آغاز می‌شوند. پلاک‌های پی‌یر به طور عمده از سلول‌های B و تعداد کمتری سلول‌های T و سلول‌های کمکی تشکیل شده‌اند که همگی به صورت فولیکول‌هائی شبیه به فولیکول‌های موجود در گره‌های لنفی و اغلب دارای مراکز زایگر سازمان یافته‌اند.

Phagocytosis. فرآیندی که از طریق آن سلول‌های خاص در سیستم ایمنی ذاتی شامل ماکروفاژها و نوتروفیل‌ها ذرات بزرگی (با قطر بیش از $۰/۵\mu m$) نظیر میکروب‌های کامل را دربر می‌گیرند. سلول در طی یک فرآیند وابسته به انرژی و اسکلت سلولی و با استفاده از زوائدی از غشای پلاسمائی خود، ذره را احاطه می‌کند؛ این فرآیند منجر به تشکیل یک وزیکول درون سلولی به نام فاگوزوم می‌شود که حاوی ذرهٔ بلعیده شده می‌باشد.

Phagosome. وزیکول درون سلولی متصل به غشا که حاوی میکروب‌ها یا مواد ذره‌ای حاصل از محیط خارج سلولی می‌باشد. فاگوزوم‌ها در جریان فرآیند فاگوسیتوز تشکیل می‌شوند و ادغام آنها با سایر ساختمان‌های وزیکولی نظیر لیزوزوم‌ها منجر به تخریب آنزیمی مادهٔ بلعیده شده می‌گردد.

Phosphatase (protein phosphatase). آنزیمی که گروه‌های فسفات را از زنجیره‌های جانبی واحدهای اسید آمینه‌ای خاص پروتئین‌ها جدا می‌کند. پروتئین فسفاتازهای موجود در لنفوسیت‌ها نظیر CD45 یا کالسی‌نورین فعالیت مولکول‌های انتقال‌دهندهٔ سیگنال و فاکتورهای نسخه‌برداری مختلف را تنظیم می‌کنند. برخی از پروتئین فسفاتازها برای واحدهای فسفوتایروزین و بقیه برای واحدهای فسفوسرین و فسفوترهاونین ویژگی دارند.

Phospholipase Cγ (PLCγ). آنزیمی که ئیدرولیز فسفولیپید غشای پلاسمائی یعنی PIP_2 را تسریع می‌کند تا باعث تولید دو مولکول انتقال‌دهندهٔ سیگنال یعنی IP_3 و DAG شود. PLCγ با اتصال آنتی‌ژن به پذیرندهٔ آنتی‌ژنی در لنفوسیت‌ها فعال می‌گردد.

Phytohemagglutinin (PHA). یک پروتئین اتصال‌یابنده به کربوئیدرات یا لکتین که به وسیلهٔ گیاهان تولید می‌شود و باعث اتصال متقاطع مولکولهای سطحی سلول T انسان یعنی پذیرندهٔ سلول T و در نتیجه فعال‌شدن پلی‌کلونال و آگلوتیناسیون سلول‌های T می‌گردد. PHA غالباً در ایمونولوژی تجربی به منظور مطالعهٔ فعال‌شدن سلول‌های T به کار می‌رود. در پزشکی بالینی، از PHA جهت ارزیابی عملکرد سلول‌های T بیمار یا القاء میتوز در سلول‌های T به منظور به دست‌آوردن اطلاعات کاریوتایپی استفاده می‌شود.

Plasmablast. سلول‌های ترشح‌کننده آنتی‌بادی در گردش که ممکن است پیش‌ساز پلاسما سل‌هایی باشند که در مغز استخوان یا سایر بافت‌ها ساکن می‌شوند.

Plasma cell. لنفوسیت B کاملاً تمایز یافته و ترشح‌کنندهٔ

آنتی‌بادی که دارای نمای هیستولوژیک مشخص یعنی شکل بیضی، هستهٔ خارجی و هالهٔ دور هسته‌ای می‌باشد.

Platelet-activating factor (PAF). میانجی لیپیدی مشتق از فسفولیپیدهای غشائی که در بسیاری از انواع سلول‌ها نظیر ماست‌سل‌ها و سلول‌های اندوتلیال یافت می‌شود. PAF می‌تواند باعث انقباض برونش‌ها و اتساع و نشت عروقی گردد و احتمالاً میانجی مهمی در آسم می‌باشد.

Polyclonal activators. عواملی که قادر هستند تا کلون‌های متعددی از لنفوسیت‌ها را بدون توجه به ویژگی‌های آنتی‌ژنی آنها فعال کنند. نمونه‌هائی از فعال‌کننده‌های پلی‌کلونال عبارتند از آنتی‌بادی‌های ضد IgM برای سلول‌های B و آنتی‌بادی‌های ضد CD3، سوپر آنتی‌ژن‌های باکتریائی و PHA برای سلول‌های T.

Poly-Ig receptor. پذیرنده Fc بر سطح سلول‌های اپی‌تلیال مخاطی که سبب انتقال IgA و IgM از بین سلول‌های اپی‌تلیال به مجرای درونی روده می‌شود.

Polymerase chain reaction (PCR). روش سریعی برای کپی‌برداری و تکثیر توالی‌های خاصی از DNA به طول بیش از ۱kb که به عنوان یک تکنیک تولیدی و تجزیه‌ای کاربرد وسیعی در تمام شاخه‌های بیولوژی مولکولی دارد. این روش مبتنی بر استفاده از پرایمرهای اولیگونوکلئوتیدی کوتاهی می‌باشد که مکمل توالی‌های انتهائی DNA مورد نظر هستند و شامل چرخه‌های تکراری ذوب، سردکردن و ساخت DNA می‌باشد.

Polymorphism. وجود دو یا چندین نوع مختلف از یک ژن خاص که فراوانی ثابتی در جمعیت دارند. هر یک از انواع یک ژن پلی‌مورفیک را یک آلل می‌نامند و هر فرد ممکن است دو آلل مختلف از یک ژن را داشته باشد که هر کدام از آنها از یکی از والدین به ارث می‌رسند. ژن‌های MHC پلی‌مورفیک‌ترین ژن‌های موجود در ژنوم پستانداران هستند.

Polyvalency. وجود چندین کپی یکسان از یک اپی‌توپ بر سطح یک مولکول آنتی‌ژن منفرد، سطح سلول یا ذره را گویند. آنتی‌ژن‌های چندظرفیتی نظیر پلی‌ساکاریدهای کپسول باکتری‌ها اغلب می‌توانند لنفوسیت‌های B را بدون نیاز به سلول‌های T یاریگر فعال نمایند. به صورت مشابهی با **Multivalency** به کار می‌رود.

Positive selection. فرآیندی که در جریان آن سلول‌های T در حال تکامل در تیموس (تیموسیت‌ها) که TCRهای آنها به مولکول‌های MHC خودی متصل می‌شوند، از مرگ سلولی برنامه‌ریزی شده در امان می‌مانند ولی تیموسیتهایی که پذیرنده‌های آنها نمی‌توانند مولکولهای MHC خودی را شناسایی کنند، بر اثر بی‌اعتنایی می‌میرند. گزینش مثبت این اطمینان را به وجود می‌آورد که سلولهای T بالغ محدود به MHC خودی هستند و سلولهای $CD8^+$ T برای کمپلکسهای پپتید همراه با مولکولهای MHC کلاس I و سلولهای $CD4^+$ T برای کمپلکسهای پپتید همراه با مولکولهای MHC کلاس II ویژگی دارند.

Pre-B cell. سلول B در حال تکامل که تنها در بافتهای خونساز یافت می‌شود و از نظر مرحلهٔ تکاملی با بروز زنجیره‌های سنگین $Ig\mu$ سیتوپلاسمی و زنجیره‌های سبک جانشین مشخص می‌گردد ولی زنجیره‌های سبک Ig وجود ندارند. پذیرنده‌های سلول pre-B از زنجیره‌های μ و زنجیره‌های سبک جانشین تشکیل یافته‌اند و سیگنالهایی مخابره می‌کنند که باعث بلوغ سلول pre-B به سلول B نابالغ می‌شوند.

Pre-B cell receptor. پذیرندهٔ سطحی لنفوسیتهای B در حال تکامل در مرحلهٔ سلول pre-B که شامل زنجیره‌های سنگین $Ig\mu$ و زنجیره‌های سبک جانشین ثابت می‌باشد. پذیرندهٔ سلول pre-B با پروتئین‌های انتقال‌دهندهٔ سیگنال $Ig\alpha$ و $Ig\beta$ همراه است تا کمپلکس پذیرندهٔ سلول pre-B را به وجود آورد. پذیرنده‌های سلول pre-B برای تحریک تکثیر و ادامهٔ بلوغ سلول B در حال تکامل مورد نیاز هستند و هم‌چنین به عنوان یک نقطه کنترل برای بازآرایی VDJ زنجیره سنگین μ کارآمد محسوب می‌شود. معلوم نیست که آیا پذیرندهٔ سلول pre-B به لیگاند اختصاصی متصل می‌شود یا نه.

Pre-T cell. لنفوسیت T در حال تکامل در تیموس که از نظر مرحلهٔ تکاملی با بروز زنجیرهٔ TCR β مشخص می‌شود، در عین حال که فاقد زنجیرهٔ α یا CD4 یا CD8 می‌باشد. در سلولهای pre-T زنجیرهٔ TCR β به عنوان

بخشی از پذیرندهٔ سلول pre-T در سطح سلول بروز می‌کند.

Pre-T cell receptor. پذیرنده‌ای که بر سطح سلولهای pre-T بروز می‌کند و شامل زنجیرهٔ TCR β و پروتئین ثابت pre-Tα می‌باشد. این پذیرنده به مولکولهای CD3 و ζ متصل می‌شود تا کمپلکس پذیرندهٔ سلول pre-T را به وجود آورد. عملکرد این کمپلکس شبیه به کمپلکس پذیرندهٔ سلول pre-B در تکامل سلولهای B است؛ یعنی سیگنالهایی مخابره می‌کند که باعث تکثیر بیشتر، بازآرایی ژنهای پذیرندهٔ آنتی‌ژنی و سایر وقایع تکاملی می‌گردند. معلوم نیست که آیا پذیرندهٔ سلول pre-T به لیگاند اختصاصی متصل می‌شود یا نه.

Pre-Tα. پروتئین درون غشایی ثابتی با یک دومن شبه ـ Ig خارج سلولی که در سلولهای pre-T به زنجیره‌های TCR β متصل می‌شود تا پذیرندهٔ سلول pre-T را به وجود آورد.

Primary immune response. پاسخ ایمنی آداپتیوی که پس از نخستین برخورد با یک آنتی‌ژن بیگانه در یک فرد به وجود می‌آید. در مقایسه با پاسخهایی که پس از برخورد دوم یا برخوردهای بعدی ایجاد می‌شوند، پاسخهای ایمنی اولیه از سرعت نسبتاً پایین و شدت کمتری برخوردار هستند.

Primary immunodeficiency. **نقص ایمنی مادرزادی** را ببینید.

Pro-B cell. سلول B در حال تکامل در مغز استخوان که نخستین سلولی است که برای تولید ردهٔ لنفوسیت B متعهد شده است. سلولهای pro-B، Ig تولید نمی‌کنند ولی برای تشخیص آنها از سایر سلولهای نابالغ می‌توان از بروز مولکولهای سطحی محدود به ردهٔ B نظیر CD19 و CD10 استفاده کرد.

Pro-T cell. سلول T در حال تکامل در ناحیهٔ قشری تیموس که به تازگی از مغز استخوان به آنجا منتقل شده است و TCRها، CD3، زنجیره‌های ζ یا مولکولهای CD4 یا CD8 را بروز نمی‌دهد. سلولهای pro-T را تیموسیتهای دوگانه منفی نیز می‌نامند.

Professional antigen-presenting cells (professional APCs). APCها برای لنفوسیتهای T یاریگر که شامل سلولهای دندریتی، فاگوسیتهای تک‌هسته‌ای و لنفوسیتهای B هستند و قادر به عرضهٔ مولکولهای MHC کلاس II و کمک‌محرکها می‌باشند. مهمترین APCهای حرفه‌ای برای آغاز پاسخهای اولیه سلول T، سلولهای دندریتی هستند.

Programmed cell death. **آپوپتوز** را ببینید.

Promoter. توالی از DNA که بلافاصله در کنارهٔ ۵َ ناحیهٔ آغاز نسخه‌برداری یک ژن قرار دارد که پروتئینهای آغازگر نسخه‌برداری به آن متصل می‌شوند. اصطلاح **پروموتر** اغلب برای توصیف ناحیهٔ تنظیمی کامل ۵َ یک ژن بکار می‌رود که شامل تشدیدکننده‌ها (enhancers) نیز می‌باشد، تشدیدکننده‌ها توالیهای دیگری هستند که به فاکتورهای نسخه‌برداری متصل شده و از طریق واکنش متقابل با کمپلکس نسخه‌برداری اصلی، باعث افزایش سرعت آغاز نسخه‌برداری می‌شوند. سایر تشدیدکننده‌ها ممکن است در فاصلهٔ بسیار دورتری از پروموتر یعنی در کنارهٔ ۵َ، اینترون‌ها یا کنارهٔ ۳َ ژن واقع شده باشند.

Prostaglandins. گروهی از میانجی‌های التهابی لیپیدی مشتق شده از اسید آراشیدونیک که در بسیاری از انواع سلولها از طریق مسیر سیکلواکسیژناز تولید می‌شوند. که دارای عملکردهای اتساع‌دهندهٔ عروق و منقبض‌کننده برونش‌ها و کموتاکتیک هستند. پروستاگلاندین‌های ساخته شده توسط ماست‌سل‌ها واسطه‌های مهم واکنش‌های آلرژیک هستند.

Proteasome. کمپلکس آنزیمی چند پروتئینی بزرگی که فعالیت پروتئولیتیک گسترده‌ای دارد و در سیتوپلاسم اکثر سلولها یافت می‌شود و پروتئینهای سیتوزولی را به پپتیدهایی تبدیل می‌کند که به مولکولهای MHC کلاس I متصل می‌شوند. پروتئینها پس از اتصال کووالان به مولکولهای یوبی‌کوئیتین، مورد هدف تجزیهٔ پروتئازومی قرار می‌گیرند.

Protein kinase C (PKC). هر یک از ایزوفورم‌های مختلف آنزیمی که باعث فسفریله‌شدن واحدهای سرین و ترئونین در سوبستراهای پروتئینی بسیار مختلف می‌شود و در نتیجه مسیرهای انتقال سیگنال متنوعی را تحریک نموده و منجر به فعال‌شدن فاکتورهای نسخه‌برداری می‌گردد. در لنفوسیتهای T و B، PKC به

وسیلهٔ DAG فعال می‌شود که خود در پاسخ به اشغال پذیرنده‌های آنتی‌ژنی تولید شده است.

Protein tyrosine kinases (PTKs). آنزیمهایی که باعث فسفریله‌شدن واحدهای تایروزین در پروتئینها می‌شوند و در نتیجه واکنشهای متقابل وابسته به فسفوتایروزین در پروتئینها را تشدید می‌کنند. PTKها در مسیرهای انتقال سیگنال متعددی در سلولهای سیستم ایمنی دخالت دارند.

Protozoa. ارگانیسم‌های یوکاریوت تک‌سلولی پیچیده‌ای هستند که بسیاری از آنها انگلهای انسان بوده و بیماری ایجاد می‌کنند. نمونه‌هایی از پروتوزوئرهای بیماریزا عبارتند از: ***آنتامبا هیستولیتیکا*** که دیسانتری آمیبی ایجاد می‌کند؛ **پلاسمودیوم** که عامل ایجادکنندهٔ مالاریا است؛ و ***لیشمانیا*** که لیشمانیوز ایجاد می‌نماید. پروتوزوئرها هر دو دسته پاسخهای ایمنی ذاتی و آداپتیو را تحریک می‌کنند. تهیهٔ واکسن مؤثر بر علیه این ارگانیسم‌ها با مشکلات فراوانی روبرو شده است.

Provirus. یک کپی DNA از ژنوم رتروویروس که وارد ژنوم سلول میزبان می‌شود و به این ترتیب ژنهای ویروسی نسخه‌برداری شده و ژنوم ویروس دوباره ساخته می‌شود. پروویروسهای HIV می‌توانند مدتهای طولانی غیرفعال باقی بمانند و در نتیجه نشان‌دهندهٔ شکل نهفته‌ای از عفونت HIV هستند که قابل دسترسی به روندهای دفاعی ایمونولوژیک نمی‌باشند.

Purified antigen (subunit) vaccine. واکسنی که از آنتی‌ژنهای خالص‌شده یا زیرواحدهای میکروبها ساخته شده است. نمونه‌هایی از این نوع واکسن عبارتند از: توکسوئیدهای دیفتری و کزاز، واکسنهای پلی‌ساکاریدی پنوموکوک و *هموفیلوس انفلوانزا*، و واکسنهای پلی‌پپتیدی خالص شده بر علیه هپاتیت B و ویروس انفلوانزا. واکسنهای آنتی‌ژن خالص‌شده پاسخهای آنتی‌بادی و سلول T یاریگر را تحریک می‌کنند ولی قادر به ایجاد پاسخهای CTL نیستند.

Pyogenic bacteria. باکتریهایی نظیر استافیلوکوکها و استرپتوکوکهای گرم مثبت که پاسخهای التهابی غنی از لکوسیتهای پلی‌مورفونوکلئر (در نتیجه چرک) ایجاد می‌کنند. پاسخهای آنتی‌بادی در برابر این باکتریها، کارایی مکانیسم‌های اجرایی ایمنی ذاتی را تا حدود زیادی افزایش می‌دهند تا سبب ریشه‌کنی عفونتها شوند.

Pyroptosis. نوعی از مرگ برنامه‌ریزی شدهٔ ماکروفاژها و سلول‌های دندریتیک است که با فعال‌شدن اینفلامازوم کاسپاز ۱، تورم سلول، از دست رفتن یکپارچگی غشای پلاسمایی و آزادشدن مدیاتورهای التهابی نظیر IL1-α مشخص می‌گردد. پیروپتوز باعث مرگ میکروب‌هایی می‌شود که به سیتوزول دست یافته‌اند و همچنین باعث پاکسازی باکتری‌ها از طریق ایجاد التهاب می‌شود اما همچنین به بروز شوک سپتیک نیز کمک می‌کند.

Radioimmunoassay. یک روش ایمونولوژیک بسیار حساس و اختصاصی برای تعیین غلظت یک آنتی‌ژن در محلول که با استفاده از آنتی‌بادی نشاندار با مادهٔ رادیواکتیو که برای آنتی‌ژن ویژگی دارد، انجام می‌پذیرد. معمولاً، دو آنتی‌بادی اختصاصی آنتی‌ژن مورد استفاده قرار می‌گیرند. آنتی‌بادی اول غیرنشاندار است ولی به فاز جامد چسبیده است به طوری که به آنتی‌ژنی که غلظت آن باید تعیین شود، اتصال یافته و آن را ثابت می‌کند. مقدار آنتی‌بادی نشاندار دوم که به آنتی‌ژن ثابت متصل می‌شود، بستگی به غلظت آنتی‌ژن در محلول مورد آزمایش دارد که با استفاده از شمارشگرهای تخریب رادیواکتیو تعیین می‌گردد.

Rapamycin. یک داروی سرکوبگر ایمنی (سیرولیموس نیز نامیده می‌شود) که در بالین برای جلوگیری از رد آلوگرافت انجام می‌شود. راپامایسین فعال‌شدن پروتئینی به نام هدف مولکولی راپامایسین (mTOR) را مهار می‌کند که یک مولکول مهم سیگنالینگ در انواع مسیرهای رشد سلولی و متابولیسم مانند مسیرهای مورد نیاز جهت تکثیر سلول T به واسطه اینترلوکین ۲ است.

Ras. یکی از اعضای خانوادهٔ پروتئینهای ۲۱ کیلودالتونی اتصال یابنده به نوکلئوتید گوانین که فعالیت GTPase داخلی دارد و در مسیرهای انتقال سیگنال مختلف در انواع سلولها شرکت می‌کند. ژنهای ***ras*** موتاسیون‌یافته با تغییر شکل سرطانی همراه هستند. در جریان فعال‌شدن سلول T، Ras توسط پروتئینهای آداپتور فسفریله‌شده در واحدهای تایروزین خود، به طرف غشای پلاسمایی

فراخوانده می‌شود و در آنها به وسیلهٔ فاکتورهای مبادله کنندهٔ GDP-GTP فعال می‌گردد. سپس GTP.Ras آبشار MAP کیناز را فعال می‌کند و منجر به بروز ژن *fos* و تشکیل فاکتور نسخه‌برداری AP-1 می‌شود.

Reactive oxygen species (ROS). واسطه‌های فعال اکسیژن شامل آنیون سوپراکسید، رادیکال ئیدروکسیل و پراکسید ئیدروژن که در فاگوسیتهای فعال‌شده تولید می‌شوند. فاگوسیتها از ROS جهت تولید اکسیدهای هالوژن استفاده می‌کنند که باعث آسیب به باکتریهای بلعیده‌شده می‌شوند. ROS ممکن است از سلولها رها شوند و پاسخهای التهابی را افزایش دهند یا آسیب بافتی ایجاد کنند.

Reagin. آنتی‌بادی IgE که واکنش ازدیاد حساسیت زودرس را میانجیگری می‌کند.

Receptor editing. فرآیندی که از طریق آن تعدادی از سلولهای B نابالغ که آنتی‌ژنهای خودی را در مغز استخوان شناسایی می‌کنند، جهت تغییر ویژگیهای Ig خود برانگیخته می‌شوند. ویرایش پذیرنده شامل فعال‌شدن ژنهای RAG، نوترکیبی‌های VJ بیشتر در زنجیرهٔ سبک و تولید زنجیرهٔ سبک Ig جدید می‌باشد که امکان می‌دهد تا سلول پذیرندهٔ Ig متفاوتی را بروز دهد که خود واکنش‌گر نمی‌باشد.

Recombination-activating gene 1 and 2 (RAG1 and RAG2). ژنهای کدکنندهٔ پروتئینهای RAG1 و RAG2 که اجزاء مختص لنفوسیت ریکامبیناز V(D)J می‌باشند و در سلولهای B و T در حال تکامل بروز می‌کنند. پروتئینهای RAG به توالیهای شناسایی‌کنندهٔ نوترکیبی متصل می‌شوند و در وقایع نوترکیبی DNA که منجر به تشکیل ژنهای Ig و TCR کارا می‌گردند، نقش اساسی ایفاء می‌کنند. بنابراین پروتئینهای RAG برای بروز پذیرنده‌های آنتی‌ژنی و نیز بلوغ لنفوسیتهای B و T مورد نیاز هستند.

Recombination signal sequences. توالیهای DNA خاصی که در نزدیکی قطعات V، D و J در لوکوسهای پذیرندهٔ آنتی‌ژنی یافت می‌شوند و توسط جزء RAG-1/RAG-2 ریکامبیناز V(D)J مورد شناسایی قرار می‌گیرند. توالیهای شناخت شامل قطعه‌ای از هفت نوکلئوتید کاملاً محافظت‌شده به نام هپتامر هستند که در مجاورت توالیهای کدکنندهٔ V، D یا J قرار گرفته‌اند و به دنبال آنها قطعهٔ بینابینی متشکل از ۱۲ یا ۲۳ نوکلئوتید محافظت‌نشده و سپس قطعه‌ای از ۹ نوکلئوتید کاملاً محافظت‌شده به نام نانومر واقع شده‌اند.

Red pulp. ساختمان آناتومیکی و عملکردی طحال شامل سینوزوئیدهای عروقی می‌باشد که در بین آنها تعداد زیادی از گلبولهای قرمز، ماکروفاژها، سلولهای دندریتی، لنفوسیتهای پراکنده و پلاسماسلها قرار گرفته‌اند. ماکروفاژهای پولپ قرمز باعث پاکسازی میکروبها و سایر ذرات بیگانه و نیز گلبولهای قرمز آسیب دیده از خون می‌شوند.

Regulatory T cells. جمعیتی از سلولهای T که فعال‌شدن سایر سلولهای T را مهار می‌کند و در حفظ تحمل محیطی نسبت به آنتی‌ژنهای خودی نقش ضروری دارد. اکثر سلولهای T تنظیمی، $CD4^+$ هستند و زنجیره α (CD25) از پذیرنده IL-2، CTL-4 و فاکتور نسخه‌برداری Fox P_3 را بارز می‌کنند.

Respiratory burst. فرآیندی که از طریق آن واسطه‌های فعال اکسیژن نظیر آنیون سوپراکسید، رادیکال ئیدروکسیل و پراکسید ئیدروژن در نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها تولید می‌شوند. انفجار تنفسی به وسیلهٔ آنزیم اکسیداز فاگوسیتی میانجیگری می‌شود و معمولاً به وسیلهٔ میانجی‌های التهابی نظیر سایتوکاین‌های IFN-γ و TNF یا به وسیلهٔ فرآورده‌های باکتریایی مانند LPS آغاز می‌گردد.

Reverse transcriptase. آنزیمی که به وسیلهٔ رتروویروسهایی نظیر HIV کد می‌شود و باعث ساخته‌شدن یک کپی DNA از الگوی RNA ژنومی ویروس می‌گردد. نسخه‌بردار معکوس خالص‌شده را به طور وسیعی در تحقیقات بیولوژی مولکولی به منظور کلون‌کردن DNAهای مکمل کدکنندهٔ ژن مورد نظر از RNA پیامبر بکار می‌برند. از مهارکننده‌های نسخه‌بردار معکوس به عنوان داروهایی جهت درمان عفونت HIV-1 استفاده به عمل می‌آید.

Rh blood group antigens. سیستم پیچیده‌ای از

آلوآنتی‌ژنهای پروتئینی که در روی غشای گلبولهای قرمز خون بارز می‌شوند و سبب واکنشهای انتقال خون و بیماری همولیتیک نوزادان می‌گردند. مهمترین آنتی‌ژن Rh از نظر بالینی، D می‌باشد.

Rheumatoid arthritis. بیماری خودایمنی که عمدتاً با آسیب التهابی به مفاصل و گاهی التهاب رگهای خونی، ریه‌ها و سایر بافتها مشخص می‌شود. سلولهای T $CD4^+$، لنفوسیتهای B و پلاسماسل‌ها در پوشش مفاصل ملتهب (سینوویوم) یافت می‌شوند و سایتوکاینهای پیش‌التهابی متعددی مانند IL-1 و TNF را می‌توان در مایع سینوویال (مفصلی) یافت.

RIG-Like receptors (RLRs). پذیرنده‌های سیتوزولی سیستم ایمنی ذاتی که RNA ویروسی را شناسایی کرده و تولید اینترفرون‌های نوع I را القاء می‌کنند. دو نوع بهتر شناخته شدهٔ RLRها (retinoid RIG-1 acid-inducible gene I) و (melanoma MDA5 diffrentiation-associated genes) هستند.

(retinoid-related orphan receptory γ T) RORγT. یک فاکتور نسخه‌برداری بیان شده و مورد نیاز برای تمایز سلول‌های T_H17 و سلول‌های لنفوئیدی ذاتی نوع ۳ می‌باشد.

Scavenger receptors. خانواده‌ای از پذیرنده‌های سطحی سلول در ماکروفاژها که در ابتدا به عنوان پذیرنده‌هایی که باعث اندوسیتوز ذرات لیپوپروتئین با دانسیتهٔ پایین اکسیدشده یا استیله‌شده می‌شوند، شناخته شده‌اند ولی می‌توانند به تعدادی از میکروبها نیز متصل شده و باعث فاگوسیتوز آنها شوند.

SCID mouse. نژاد موشی فاقد سلولهای B و T که به دلیل مهار اولیه در تکامل این سلولها از پیش‌سازهای مغز استخوان به وجود می‌آید. در موشهای SCID، موتاسیون در یکی از اجزاء آنزیم پروتئین کیناز وابسته به DNA وجود دارد که برای ترمیم شکستگی‌های DNA دورشته‌ای مورد نیاز می‌باشد. نقص این آنزیم منجر به الحاق غیرطبیعی قطعات ژنی Ig و TCR در جریان نوترکیبی و در نتیجه عدم توانایی در بروز پذیرنده‌های آنتی‌ژنی می‌گردد.

Secondary immune response. پاسخ ایمنی آداپتیوی که پس از برخورد دوم با یک آنتی‌ژن به وجود می‌آید. در مقایسه با پاسخ ایمنی اولیه که پس از نخستین برخورد با آنتی‌ژن اتفاق می‌افتد، پاسخ ایمنی ثانویه با داشتن سرعت و شدت بیشتر مشخص می‌شود.

Secondary immunodeficiency. **نقص ایمنی اکتسابی** را ببینید.

Second-set rejection. رد آلوگرافت در فردی که از قبل در برابر آلوآنتی‌ژنهای بافت‌دهنده حساس شده است که علت آن دریافت پیوند یا خون از همان دهنده می‌باشد. برخلاف رد مرحلهٔ اول که در فردی اتفاق می‌افتد که از قبل در برابر آلوآنتی‌ژنهای دهنده حساس نشده است، رد مرحلهٔ دوم سریع بوده و در عرض ۲ تا ۳ روز اتفاق می‌افتد که دلیل آن وجود خاطرهٔ ایمونولوژیک می‌باشد.

Secretory component. قسمتی از دومن خارج سلولی پذیرندهٔ پلی - Ig که بر اثر تجزیهٔ پروتئولیتیک حاصل شده است و در ترشحات مخاطی، همچنان متصل به مولکول IgA باقی می‌ماند.

Selectin. یکی از سه پروتئین مختلف اتصال‌یابنده به کربوئیدرات که از نظر ساختمانی وابسته به هم هستند و باعث چسبندگی لکوسیتها به سلولهای اندوتلیال می‌شوند. هر یک از مولکولهای سلکتین به صورت زنجیرهٔ منفرد گلیکوپروتئینی درون غشایی می‌باشند که واحد ساختمانی یکسانی به نام دومن لکتینی وابسته به کلسیم خارج سلولی دارند. سلکتین‌ها عبارتند از: سلکتین - L (CD62L) بر سطح لکوسیتها، سلکتین - P (CD62P) بر سطح پلاکتها و اندوتلیوم فعال‌شده، و سلکتین - E (CD62E) بر سطح اندوتلیوم فعال‌شده.

Selective immunoglobulin deficiency. نقایص ایمنی که با فقدان یک یا چندین کلاس یا زیرکلاس Ig مشخص می‌شوند. نقص انتخابی IgA شایعترین نقص انتخابی Ig می‌باشد و نقایص IgG3 و IgG2 در مرحلهٔ بعد قرار دارند. بیماران مبتلا به این بیماریها ممکن است در معرض خطر ابتلا به عفونتهای باکتریایی باشند یا حالت کاملاً طبیعی داشته باشند.

Self MHC restriction. محدودیت سلول‌های T برای شناسایی آنتی‌ژن‌های عرضه شده توسط مولکول‌های MHC که سلول T در طول بلوغ در تیموس با آن مواجه

می‌شود.

Self-tolerance. بی‌پاسخی سیستم ایمنی آداپتیو در برابر آنتی‌ژنهای خودی که تا حدود زیادی ناشی از غیرفعال‌شدن یا مرگ لنفوسیتهای خود واکنش‌گراست و بر اثر برخورد با آنتی‌ژنهای خودی به‌وجود می‌آید. تحمل به خود، ویژگی اصلی سیستم ایمنی طبیعی است و شکست تحمل به خود منجر به بیماریهای خودایمن می‌گردد.

Septic shock. عارضهٔ غالباً کشنده عفونت حاد با باکتریهای گرم منفی که با انتشار آنها به جریان خون (سپسیس) همراه است و با کلاپس عروقی، انعقاد داخل عروقی منتشر و ناهنجاریهای متابولیک مشخص می‌شود. این سندرم به علت اثرات اجزاء دیواره باکتری مانند LPS یا پپتیدوگلیکان‌ها ایجاد می‌شود که به TLRهای روی انواع مختلف سلول‌ها متصل شده و بیان سایتوکاین‌های التهابی مانند TNF و IL-12 را افزایش می‌دهد.

Seroconversion. تولید آنتی‌بادیهای قابل ردیابی در سرم با ویژگی برای یک میکروارگانیسم که در جریان سیر یک عفونت یا در پاسخ به ایمونیزاسیون صورت می‌گیرد.

Serology. مطالعهٔ آنتی‌بادیهای خونی (سرمی) و واکنش آنها با آنتی‌ژنها. اصطلاح **سرولوژی** را غالباً در مورد تشخیص بیماریهای عفونی از طریق ردیابی آنتی‌بادیهای اختصاصی میکروب در سرم بکار می‌برند.

Serotype. زیررده‌ٔ آنتی‌ژنیکی متفاوتی از یک گونه از ارگانیسم‌های عفونی که با آزمونهای سرولوژیک (یعنی آنتی‌بادی سرمی) می‌توان آنها را از بقیهٔ زیررده‌ها تشخیص داد. پاسخهای ایمنی هومورال در برابر یک سروتایپ میکروبی (نظیر ویروس انفلوانزا) باعث محافظت در برابر سروتایپ دیگر نمی‌شوند.

Serum. مایع عاری از سلول که با لخته‌شدن خون یا پلاسما جدا می‌شود. آنتی‌بادیهای خونی در فراکسیون سرمی یافت می‌شوند.

Serum amyloid A (SAA). یک پروتئین فاز حاد که غلظت سرمی آن در جریان عفونت و التهاب افزایش قابل ملاحظه‌ای پیدا می‌کند و دلیل آن القاء ساخت این پروتئین توسط IL-1 و TNF در کبد می‌باشد. SAA کموتاکسی لکوسیتها، فاگوسیتوز و چسبندگی به سلولهای اندوتلیال را فعال می‌کند.

Serum sickness. بیماریی که در اثر تزریق دوزهای بالای یک آنتی‌ژن پروتئینی به درون خون ایجاد می‌شود و با رسوب کمپلکسهای آنتی‌ژن - آنتی‌بادی (ایمنی) در دیوارهٔ رگهای خونی به ویژه در کلیه‌ها و مفاصل مشخص می‌گردد. رسوب کمپلکس ایمنی منجر به فعال‌شدن کمپلمان و فراخوانی لکوسیتها و در نتیجه‌گلومرولونفریت و آرتریت می‌شود. بیماری سرم ابتدا در بیمارانی شناخته شد که تحت تزریقات سرم حاوی آنتی‌بادیهای آنتی توکسین دیفتری قرار گرفته بودند تا جلوی بروز دیفتری گرفته شود.

Severe combined immunodeficiency (SCID). بیماریهای نقص ایمنی که در آنها لنفوسیتهای B و T تکامل نمی‌یابند یا عملکرد مناسبی ندارند و در نتیجه اختلال در ایمنی هومورال و سلولی هر دو وجود دارد. کودکان مبتلا به SCID معمولاً در نخستین سال زندگی به عفونتها مبتلا می‌شوند و بر اثر همین عفونتها می‌میرند مگر اینکه نقص ایمنی درمان شود. SCID علل ژنتیکی متعددی دارد.

Shwartzman reaction. مدل تجربی اثرات پاتولوژیک LPS باکتریایی و TNF که برای ایجاد آن در خرگوش، دو تزریق داخل وریدی LPS به فاصلهٔ ۲۴ ساعت صورت می‌گیرد. بعد از تزریق دوم، خرگوش از انعقاد داخل عروقی منتشر و انسداد رگهای خونی کوچک به وسیلهٔ نوتروفیلها و پلاکتها رنج می‌برد.

Signal transducer and activator of transcription (STAT). یکی از اعضای خانواده‌ای از پروتئینها که در پاسخ به اتصال سایتوکاینها به پذیرنده‌های سایتوکاینی نوع I و نوع II، به عنوان مولکولهای سیگنال دهنده و فاکتورهای نسخه‌برداری عمل می‌کنند. STATها در سیتوزول سلولها به صورت مونومرهای غیرفعال یافت می‌شوند و پس از اتصال متقاطع پذیرنده‌های سایتوکاینی، به طرف انتهاهای سیتوپلاسمی آنها فراخوانده می‌شوند و در آنجا توسط JAKها تایروزین فسفریله می‌گردند. پروتئینهای STAT فسفریله‌شده، تشکیل دایمر داده و به طرف هسته حرکت می‌کنند و در آنجا به توالیهای خاصی در نواحی پروموتر ژنهای

مختلف متصل می‌شوند و نسخه‌برداری از آنها را تحریک می‌کنند. سایتوکاینهای مختلف، STATهای متفاوتی را فعال می‌نمایند.

Single chain varible fragment (single chain Fv). یک پلی‌پتید مهندسی ژنتیک شده است که شامل هر دو دومین متغیر زنجیرهٔ سبک و سنگین Ig است و برای شکل‌دهی ناحیهٔ اتصالی آنتی‌بادی با اختصاصیت مشخص طراحی شده و نیز برای مصارف تحقیقاتی و یا به عنوان ناحیهٔ اتصالی به آنتی‌ژن‌های توموری در پذیرنده‌های کایمریک آنتی‌ژن (CAR) به کار می‌روند.

Single-positive thymocyte. پیش‌ساز سلول T در حال تکامل در تیموس که یکی از مولکولهای CD4 یا CD8 ولی نه هر دو آنها را بروز می‌دهد. تیموسیتهای یگانه مثبت به طور عمده در ناحیهٔ مرکزی یافت می‌شوند و بر اثر تکامل از مرحلهٔ دوگانه مثبت تیموسیتها که هر دو مولکول CD4 و CD8 را بروز می‌دهند، حاصل شده‌اند.

Smallpox. آبله بیماریی که به وسیلهٔ ویروس واریولا ایجاد می‌شود. آبله نخستین بیماری عفونی است که با واکسیناسیون قابل پیشگیری بوده است و نیز نخستین بیماری است که با اجرای برنامهٔ جهانی واکسیناسیون به طور کامل ریشه‌کن شده است.

Somatic hypermutation. موتاسیون‌های نقطه‌ای فراوانی که در زنجیره‌های سنگین و سبک Ig در سلولهای B مراکز زایگر در پاسخ به سیگنال‌های حاصل از سلول‌های T_{FH} اتفاق می‌افتند. موتاسیون‌هایی که باعث افزایش میل پیوندی آنتی‌بادیها برای آنتی‌ژن شوند، سبب بقای انتخابی سلولهای B تولیدکنندهٔ آن آنتی‌بادیها و در نتیجه بلوغ میل پیوندی پاسخ ایمنی هومورال می‌شوند.

Somatic recombination. فرآیند نوترکیبی DNA که در جریان آن ژنهای عملکردی کدکنندهٔ نواحی متغیر پذیرنده‌های آنتی‌ژنی در حین تکامل لنفوسیتها به‌وجود می‌آیند. تعداد بسیار کمی از توالیهای DNA به ارث رسیده یا ژرم‌لاین که در ابتدا دور از هم قرار گرفته بودند، بر اثر حذف آنزیمی توالیهای بینابینی و اتصال مجدد در کنار همدیگر قرار می‌گیرند. این فرآیند تنها در لنفوسیتهای B یا T در حال تکامل به واسطه پروتئین‌های RAG1 و RAG2 انجام می‌شود. این فرآیند را نیز **نوترکیبی (VDJ)** می‌نامند.

Specificity. یکی از خواص اصلی سیستم ایمنی آداپتیو یعنی پاسخهای ایمنی در برابر آنتی‌ژنهای مختلف یا قطعات کوچکی از آنتی‌ژنهای ماکرومولکولی به وجود می‌آیند و قادر به تشخیص آنها از همدیگر می‌باشند. این ویژگی دقیق مربوط به پذیرنده‌های آنتی‌ژنی لنفوسیتها است که می‌توانند به یک مولکول متصل شوند ولی قادر به اتصال به مولکول دیگری که تفاوتهای ساختمانی جزئی با مولکول اول دارد، نمی‌باشند.

Spleen. اندام لنفاوی ثانویه‌ای که در قسمت چپ و بالای شکم قرار دارد. طحال، جایگاه اصلی است که پاسخهای ایمنی آداپتیو در برابر آنتی‌ژنهای با منشأ خونی به وجود می‌آید. پولپ قرمز طحال شامل سینوزوئیدهای عروقی پر از خون می‌باشد که با لایه‌ای از فاگوسیتهای فعال پوشیده شده‌اند و آنتی‌ژنهای اپسونیزه‌شده و گلبولهای قرمز آسیب‌دیده را می‌بلعند. پولپ سفید طحال شامل لنفوسیتها و فولیکولهای لنفاوی است که سلولهای B در آنجا فعال می‌شوند.

Src Family kinases. خانواده‌ای از پروتئین‌های تیروزین کیناز است که با تیروزین کینازهای Src که در سلول‌های ایمنی حضور دارند و سیگنال‌رسانی پایین‌دست را از طریق فسفوریلاسیون تیروزین‌های موجود در موتیف ITAM را در پاسخ‌های ایمنی آغاز می‌کنند، هومولوژی دارند. Lck یک کیناز برجستهٔ خانوادهٔ Src در سلول‌های T و Lyn در سلول‌های B می‌باشند.

Src homology 2 (SH2) domain. دومن ساختاری سه‌بعدی به طول تقریبی ۱۰۰ اسید آمینه که در بسیاری از پروتئینهای سیگنال‌دهنده یافت می‌شود و از طریق اتصال به فسفوتایروزین‌ها، امکان واکنشهای متقابل غیرکووالان اختصاصی با سایر پروتئینها را فراهم می‌کند. هر دومن SH2 ویژگی اتصالی منحصر بفردی دارد که به وسیلهٔ اسید آمینه‌های مجاور فسفوتایروزین بر سطح پروتئین هدف مشخص می‌شود. پروتئینهای متعددی در وقایع انتقال سیگنال اولیه در لنفوسیتهای T و B دخالت دارند که از طریق دومنهای SH2 با همدیگر وارد واکنش می‌شوند.

Src homology 3 (SH3) domain. دومن ساختاری سه‌بعدی به طول تقریبی ۶۰ اسید آمینه که در بسیاری از پروتئینهای انتقال‌دهندهٔ سیگنال یافت می‌شود و اتصال بین پروتئینها را برقرار می‌کند. دومنهای SH3 به واحدهای پرولین متصل می‌شوند و به طور هماهنگ با دومنهای SH2 همان پروتئین عمل می‌کنند. برای نمونه، فاکتور مبادله کنندهٔ نوکلئوتید گوانین برای Ras یعنی Sos دارای هر دو دومن SH2 و SH3 می‌باشد و هر دو در اتصال Sos به پروتئین آداپتور Grb-2 شرکت می‌کنند.

Stem cell. سلول تمایزنیافته‌ای که به طور پیوسته تقسیم می‌شود و سلولهای بنیادی بیشتر و نیز سلولهای رده‌های مختلف را به وجود می‌آورد. برای نمونه، تمام سلولهای خونی از یک سلول بنیادی خونساز مشترک منشأ می‌گیرند.

STING (stimulator of IFN Genes). پروتئین آداپتوری است که در غشای شبکه اندوپلاسمی قرار دارد و از طریق حسگرهای سیتوپلاسمی DNA جهت انتقال سیگنال برای فعال‌سازی فاکتور نسخه‌برداری IRF3 به کار گرفته می‌شود تا باعث بیان ژن IFN تیپ ۱ گردد.

Superantigens. پروتئینهایی که به تمام سلولهای T یک فرد که دسته یا خانوادهٔ خاصی از ژنهای TCR Vβ را بروز می‌دهند، اتصال یافته و آنها را فعال می‌کنند. سوپرآنتی‌ژنها از طریق اتصال به نواحی غیرپلی‌مورفیکی از مولکولهای MHC کلاس II بر سطح APCها به سلولهای T عرضه می‌شوند و با نواحی ثابتی از دومنهای TCR Vβ وارد واکنش می‌شوند. بسیاری از انتروتوکسینهای استافیلوکوکی جزء سوپرآنتی‌ژنها هستند. اهمیت سوپرآنتی‌ژنها در توانایی آنها برای فعال‌کردن تعداد زیادی از سلولهای T است که منجر به تولید انبوه سایتوکاینها و بروز یک سندرم بالینی شبیه به شوک سپتیک می‌گردند.

Suppressor T cell. سلولهای T که فعال‌شدن و عملکرد سایر لنفوسیتهای T را مهار می‌نمایند. از آنجا که شناسایی سلول‌های T سرکوبگر به طور واضح دشوار می‌باشد تا امروزه این اصطلاح کمتر استفاده می‌شود. در حال حاضر سلول‌های T که عملکرد آنها کنترل پاسخ‌های ایمنی می‌باشد بیشتر شناخته شده‌اند که **سلول‌های T تنظیمی** هستند.

Surrogate light chains. دو پروتئین ثابت که به زنجیره‌های سنگین Igμ در سلولهای pre-B متصل می‌شوند تا پذیرندهٔ سلول pre-B را به وجود آورند. دو پروتئین تشکیل‌دهندهٔ زنجیرهٔ سبک جانشین عبارتند از: پروتئین Vpre-B که به دومن V زنجیرهٔ سبک شباهت دارد و $\lambda5$ که از طریق پیوند دی‌سولفیدی با زنجیرهٔ سنگین μ اتصال کووالان برقرار می‌کند.

Switch recombination. مکانیسم مولکولی مربوط به ایزوتایپ سوئیچینگ در Ig که از طریق آن قطعهٔ ژنی VDJ بازآرائی شده در یک سلول B تولیدکنندهٔ آنتی‌بادی با ژن C پایین دست نوترکیبی حاصل نموده و ژن C بینابینی حذف می‌شود. وقایع نوترکیبی DNA در نوترکیبی سوئیچ به وسیلهٔ CD40 و سایتوکاینها تحریک می‌شوند و از طریق توالیهای نوکلئوتیدی به نام نواحی سوئیچ انجام می‌گیرند که در اینترونهای کنارهٔ ´5 هر لوکوس C_H واقع شده‌اند.

Syk. یک پروتئین تیروزین کیناز سیتوپلاسمی مشابه ZAP-70 در سلولهای T که برای مراحل سیگنالینگ اولیه در فعال‌شدن سلول B توسط آنتی‌ژن اهمیت دارد. Syk به تیروزین‌های فسفریله شده در دم‌های سیتوپلاسمی زنجیره‌های Igβ و Igα در کمپلکس BCR متصل شده و به نوبه خود پروتئین‌های آداپتور را فسفریله می‌کند که سایر اجزای آبشار سیگنالینگ را فراخوانی می‌نمایند.

Syngeneic. یکسان از نظر ژنتیکی. تمام حیوانات یک نژاد خالص یا دوقلوهای تک‌تخمکی همژن هستند.

Syngeneic graft. پیوند از دهنده‌ای که از نظر ژنتیکی کاملاً با گیرنده یکسان است. پیوندهای همژن می‌نامند که هرگز رد نمی‌شوند.

Synthetic vaccine. واکسنهایی که حاوی آنتی‌ژنهای مشتق از DNA نوترکیب هستند. در حال حاضر، واکسنهای صناعی ویروس هپاتیت B و ویروس هرپس سیمپلکس کاربرد پیدا کرده‌اند.

Systemic inflammatory response syndrome (SIRS). تغییرات سیستمیکی که در بیماران مبتلا به

عفونتهای باکتریایی منتشر دیده می‌شوند. در SIRS خفیف؛ نوتروفیلی، تب و افزایش عوامل واکنشگر فاز حاد در پلاسما وجود دارد. این تغییرات به وسیلهٔ فرآورده‌های باکتریایی مانند LPS تحریک می‌شوند و توسط سایتوکاینهای سیستم ایمنی ذاتی به وجود می‌آیند. در SIRS حاد؛ انعقاد داخل عروقی منتشر، سندرم دیسترس تنفسی بالغین و شوک سپتیک دیده می‌شود.

Systemic lupus erythematosus (SLE). بیماری خودایمن مزمن سیستمیک که به طور عمده زنان را گرفتار می‌کند و با راشهای جلدی، آرتریت، گلومرولونفریت، آنمی همولیتیک، ترومبوسیتوپنی و گرفتاری سیستم عصبی مرکزی مشخص می‌شود. در بیماران مبتلا به SLE، اتوآنتی‌بادیهای مختلفی به ویژه آنتی‌بادیهای ضد ـ DNA یافت می‌شوند. بسیاری از تظاهرات SLE به علت تشکیل کمپلکسهای ایمنی حاوی اتوآنتی‌بادیها و آنتی‌ژنهای اختصاصی آنها و رسوب این کمپلکسها در رگهای خونی کوچک بافتهای مختلف به‌وجود می‌آیند. مکانیسم اصلی شکست تحمل به خود در SLE شناخته نشده است.

T cell receptor (TCR). پذیرندهٔ آنتی‌ژنی با انتشار کلونال بر سطح لنفوسیتهای T $CD4^+$ و $CD8^+$ که کمپلکسهای پپتیدهای بیگانهٔ اتصال‌یافته به مولکولهای MHC خودی بر سطح APCها را شناسایی می‌کنند. فراوانترین نوع TCR، هترودایمری است متشکل از دو زنجیرهٔ پلی‌پپتیدی درون غشایی که از طریق پیوند دی‌سولفیدی به همدیگر متصل هستند و α و β نامیده می‌شوند؛ هر یک از این زنجیره‌ها دارای یک دومن متغیر (V) شبه ـ Ig در انتهای آمینی، یک دومن ثابت (C) شبه ـ Ig، یک ناحیهٔ آبگریز درون غشایی و یک ناحیهٔ سیتوپلاسمی کوتاه می‌باشند. (نوع دیگر TCR که شیوع کمتری دارد، از زنجیره‌های γ و δ تشکیل شده است که بر روی زیرردهٔ کوچکی از سلولهای T یافت می‌شود و اشکال متفاوتی از آنتی‌ژن را شناسایی می‌کند.)

T cell receptor (TCR) transgenic mouse. یک موش با نژاد مهندسی ژنتیک شده که ژن‌های کدکنندهٔ α و β TCR عملکردی دارای اختصاصیت منفرد و مشخص را کد می‌کنند. به دلیل حذف آللی ژن‌های TCR اندوژن اغلب یا تمام سلول‌های T در یک موش دارای TCR ترانس‌ژنیک دارای اختصاصیت آنتی‌ژن یکسان هستند که یک وسیله مفید برای اهداف تحقیقاتی مختلف است.

T follicular helper (Tfh) cells. یک زیرگروه هتروژن از سلول‌های T یاریگر $CD4^+$ موجود در فولیکول‌های لنفاوی که در ایجاد سیگنال برای سلول B در واکنش مراکز زایگر که هایپرموتاسیون سوماتیک، ایزوتیپ سوئیچینگ و تولید سلول‌های B خاطره و پلاسماسل‌های با عمر طولانی را تحریک می‌کند، دارای اهمیت هستند. سلول‌های T_{FH}، CXCR5، ICOS، IL-21 و BCL-6 را بیان می‌کنند.

T lymphocyte. نوعی سلول که پاسخهای ایمنی سلولی را در سیستم ایمنی آداپتیو میانجیگری می‌کند. لنفوسیتهای T در تیموس بالغ می‌شوند، در خون گردش می‌کنند، در بافتهای لنفاوی محیطی جایگزین می‌شوند و به جایگاههای محیطی برخورد آنتی‌ژنی فراخوانده می‌شوند. این سلولها، پذیرنده‌های آنتی‌ژنی (TCRs) را بروز می‌دهند که قطعات پپتیدی پروتئینهای بیگانه را در کنار مولکولهای MHC خودی شناسایی می‌کنند. زیررده‌های عملکردی لنفوسیتهای T شامل سلولهای T یاریگر $CD4^+$ و CTLهای $CD8^+$ هستند.

T-bet. یک خانواده فاکتور نسخه‌برداری T-box که به تمایز سلول‌های T_H1 از سلول‌های T بکر کمک می‌کند.

T-dependent antigen. آنتی‌ژنی که برای تحریک پاسخ آنتی‌بادی، نیاز به هر دو دسته سلولهای B و سلولهای T یاریگر دارد. همهٔ آنتی‌ژنهای وابسته به T، آنتی‌ژنهای پروتئینی هستند و دارای اپی‌توپهایی می‌باشند که تعدادی از آنها به وسیلهٔ سلولهای T و بقیه به وسیلهٔ سلولهای B مورد شناسایی قرار می‌گیرند. سلولهای T یاریگر سایتوکاینها و مولکولهای سطحی سلول را تولید می‌کنند که باعث تحریک رشد و تمایز سلولهای B به سلولهای ترشح‌کنندهٔ آنتی‌بادی می‌شوند. پاسخهای ایمنی هومورال در برابر آنتی‌ژنهای وابسته به T با ایزوتایپ سوئیچینگ، بلوغ میل پیوندی و خاطره مشخص می‌شوند.

Tertiary lymphoid organ. مجموعه‌ای از لنفوسیت‌ها و

سلول‌های عرضه کننده آنتی‌ژن سازمان یافته در داخل فولیکول‌های سلول B و نواحی سلول T که در مکان‌های التهاب مزمن ایمنی مانند سینوویوم بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید وجود دارند.

Th1 cells. زیرردهٔ عملکردی از سلولهای T یاریگر که دستهٔ خاصی از سایتوکاینها مانند $IFN-\gamma$ را ترشح می‌کنند و وظیفهٔ اصلی آنها تحریک روند دفاعی با واسطهٔ فاگوسیتها در برابر عفونتها به ویژه عفونتهای ایجادشده توسط میکروبهای درون‌سلولی می‌باشد.

Th2 cells. زیرردهٔ عملکردی از سلولهای T یاریگر که دستهٔ خاصی از سایتوکاینها مانند IL-3، IL-4 و IL-5 را ترشح می‌کنند و وظایف اصلی آنها تحریک واکنشهای ایمنی با واسطهٔ IgE و ائوزینوفیل/ ماست‌سل و نیز فروتنظیمی پاسخهای Th1 می‌باشند.

Th17 cells. یک زیررده عملکردی از سلول‌های T یاریگر $CD4^+$ که مجموعه خاصی از سایتوکاین‌های التهابی را که شامل IL-17 و IL-22 می‌باشند، ترشح می‌کنند و در مقابل عفونت‌های باکتریایی خاصی محافظت ایجاد می‌کنند و پاسخ‌های پاتوژنیک را در بیماری‌های خودایمن میانجی‌گری می‌نمایند.

Thymic epithelial cells. سلولهای اپی‌تلیالی که در استرومای قشری و مرکزی تیموس به فراوانی یافت می‌شوند و در تکامل سلولهای T نقش اساسی ایفاء می‌کنند. سلولهای اپی‌تلیال تیموسی فاکتورهایی نظیر IL-7 را ترشح می‌نمایند که برای مراحل اولیهٔ تکامل سلولهای T مورد نیاز هستند. در جریان فرآیند گزینش مثبت، سلولهای T در حال تکامل باید پپتیدهای خودی اتصال یافته به مولکولهای MHC را در سطح سلولهای اپی‌تلیال تیموسی شناسایی کنند تا از مرگ برنامه‌ریزی شدهٔ سلول در امان بمانند.

Thymocyte. پیش‌ساز لنفوسیت T بالغ که در تیموس وجود دارد.

Thymus. اندامی متشکل از دو لوب که در مدیاستینوم قدامی قرار گرفته است و جایگاه تکامل لنفوسیتهای T از پیش‌سازهای مشتق از مغز استخوان می‌باشد. بافت تیموس به بخشهای خارجی‌تر قشری و داخلی‌تر مرکزی تقسیم می‌شود و شامل سلولهای اپی‌تلیال استرومایی تیموس، ماکروفاژها، سلولهای دندریتی و پیش‌سازهای مختلف سلول T (تیموسیتها) در مراحل متفاوت تمایزی آنها می‌باشد.

T-independent antigen. آنتی‌ژنهای غیرپروتئینی نظیر پلی‌ساکاریدها و لیپیدها که می‌توانند پاسخهای آنتی‌بادی را بدون نیاز به لنفوسیتهای T یاریگر اختصاصی آنتی‌ژن تحریک کنند. آنتی‌ژنهای مستقل از T معمولاً اپی‌توپهای یکسان متعددی دارند که می‌توانند سبب اتصال متقاطع Ig غشایی سلولهای B و در نتیجه فعال‌شدن سلولها گردند. پاسخهای ایمنی هومورال در برابر آنتی‌ژنهای مستقل از T ایزوتایپ سوئیچینگ زنجیرهٔ سنگین و بلوغ میل پیوندی اندکی نشان می‌دهند، دو فرآیندی که به سیگنالهای ارسالی از سلولهای T یاریگر نیاز دارند.

Tissue typing. تعیین نوع آللهای MHC خاصی که در هر فرد بروز می‌کنند تا بتوان سازگاری دهندگان و گیرندگان آلوگرافت را مشخص نمود. تعیین نوع بافت که تعیین نوع HLA نیز نامیده می‌شود، معمولاً با استفاده از تایپینگ مولکولی (PCR) توالی آلل‌های HLA یا با روش‌های سرولوژی (لیز سلول‌های فرد با استفاده از دسته‌ای از آنتی‌بادی‌های ضد HLA) انجام می‌شود.

TNF receptor-associated factors (TRAFs). خانواده‌ای از مولکولهای آداپتور که با دومنهای سیتوپلاسمی پذیرنده‌های مختلف در خانوادهٔ پذیرندهٔ TNF نظیر TNF-RII، پذیرنده لنفوتوکسین β-$(LT\text{-}\beta)$ و CD40 وارد واکنش می‌شوند. هر یک از این پذیرنده‌ها دارای یک موتیف سیتوپلاسمی می‌باشند که به TRAFهای مختلف متصل می‌شوند و به نوبهٔ خود باعث جلب سایر مولکولهای سیگنال‌دهنده و در نتیجه فعال‌شدن فاکتورهای نسخه‌برداری AP-1 و $NF\text{-}\kappa B$ می‌شوند.

Tolerance. بی‌پاسخی سیستم ایمنی آداپتیو در برابر آنتی‌ژنها که به علت غیرفعال‌شدن یا مرگ لنفوسیتهای اختصاصی آنتی‌ژن به وجود می‌آید و ناشی از برخورد با آنتی‌ژنها می‌باشد. تحمل نسبت به آنتی‌ژنهای خودی یکی از ویژگیهای طبیعی سیستم ایمنی آداپتیو است ولی تحمل در برابر آنتی‌ژنهای بیگانه نیز ممکن است تحت

شرایط خاص برخورد آنتی‌ژنی به وجود آید.

Tolerogen. آنتی‌ژنی که تحمل ایمونولوژیک ایجاد می‌کند، برخلاف ایمونوژن که پاسخ ایمنی را القاء می‌کند. بسیاری از آنتی‌ژنها بسته به چگونگی تجویز آنها می‌توانند تولروژن یا ایمونوژن باشند. اشکال تحمل‌زای آنتی‌ژنها شامل دوزهای بالای پروتئینها بدون تجویز همزمان ادجوان‌ها، APLها و آنتی‌ژنهای تجویزشده از راه خوراکی می‌باشند.

Toll-like receptors. خانواده‌ای از پذیرنده‌های شناسایی کنندهٔ الگو سیستم ایمنی ذاتی که روی سطح و اندوزوم‌های بسیاری از انواع سلول‌ها بیان شده و ساختارهای میکروبی مانند اندوتوکسین و RNA ویروسی را شناسایی کرده و سیگنال‌هایی را ایجاد می‌کنند که منجر به بیان ژن‌های التهابی و ضد ویروسی می‌شود.

Tonsils. بافت‌های لنفوئیدی کپسول‌دار ثانویه هستند که در زیر سد اپی‌تلیوم در نازوفارنکس و اوروفارنکس قرار گرفته‌اند و شامل آدنوئیدها (لوزه‌های حلقی)، لوزه‌های کامی و لوزه‌های زبانی می‌باشند. لوزه‌ها محل‌های آغاز پاسخ‌های ایمنی اکتسابی به میکروب‌های دستگاه تنفسی فوقانی و مجاری گوارشی فوقانی می‌باشند.

Toxic shock syndrome. بیماری حادی که با شوک، پوسته‌پوسته شدن پوست، کونژونکتیویت و اسهال مشخص می‌شود و به علت استعمال تامپون به وجود می‌آید و ناشی از یک سوپرآنتی‌ژن *استافیلوکوک اورئوس* می‌باشد.

Transfusion. پیوند گلبولهای قرمز، پلاکتها و یا پلاسمای در گردش از یک فرد به فرد دیگر. انتقال خون به منظور درمان از دست‌دادن خون به علت خونریزی یا درمان نقص در یک یا چندین نوع سلول خونی به علت تولید ناکافی یا تخریب زیاد آنها بکار می‌رود.

Transfusion reactions. واکنش ایمونولوژیک در برابر فرآورده‌های خونی انتقال یافته که معمولاً به وسیلهٔ آنتی‌بادیهای از پیش ساخته شده در گیرنده به وجود می‌آید که به آنتی‌ژنهای سلولهای خونی دهنده مانند آنتی‌ژنهای گروه خونی ABO یا آنتی‌ژنهای سازگاری بافتی متصل می‌شوند. واکنشهای انتقال خون می‌توانند منجر به لیز داخل عروقی گلبولهای قرمز خون و در موارد شدیدتر آسیب کلیوی، تب، شوک و انعقاد داخل عروقی منتشر شوند.

Transgenic mouse. موشی که یک ژن برونزاد واردشده در ژنوم خود را بروز می‌دهد که برای این منظور توالی DNA اختصاصی را در پرونوکلئوس تخم‌های بارورشدهٔ موش تزریق می‌کنند. ترانس‌ژنها به طور تصادفی در محلهای شکستگی کروموزومی واردشده و سپس به صورت صفات سادهٔ مندلی به ارث می‌رسند. با طراحی ترانس‌ژنهایی که توالیهای تنظیمی اختصاصی بافت را دارند، می‌توان موشهایی تولید کرد که یک ژن خاص را تنها در بافتهای بخصوصی بروز می‌دهند. از موشهای ترانس‌ژنیک در تحقیقات ایمونولوژی برای مطالعهٔ اعمال سایتوکاینهای مختلف، مولکولهای سطحی سلول و مولکولهای انتقال‌دهندهٔ سیگنال درون سلولی استفاده به عمل می‌آید.

Transplantation. فرآیند انتقال سلولها، بافتها یا اندامها (یعنی پیوندها) از یک فرد به فرد دیگر یا از ناحیه‌ای از بدن یک فرد به ناحیهٔ دیگر بدن وی را گویند. پیوند برای درمان بیماریهای مختلفی بکار می‌رود که در آنها اختلال عملکردی در یک بافت یا اندام وجود دارد. مانع اصلی در انجام پیوند موفق بین افراد، واکنش ایمونولوژیک (رد) در برابر بافت پیوندی می‌باشد.

Transporter associated with antigen processing (TAP). یک ناقل پپتیدی وابسته به آدنوزین تری‌فسفات (ATP) که باعث انتقال فعال پپتیدها از سیتوزول به محل تشکیل مولکولهای MHC کلاس I در شبکهٔ اندوپلاسمی می‌گردد. TAP هترودایمری متشکل از پلی‌پپتیدهای TAP-1 و TAP-2 می‌باشد که هر دو به وسیلهٔ ژنهای MHC کد می‌شوند. چون، وجود پپتیدها برای تشکیل پایدار مولکولهای MHC کلاس I ضروری است، در نتیجه حیوانات فاقد TAP مولکولهای MHC کلاس I اندکی را بر سطح خود بروز می‌دهند و باعث کاهش تکامل و فعال‌شدن سلولهای $CD8^+$ T می‌شوند.

Tumor immunity. محافظت در برابر پیدایش یا پیشرفت تومورها توسط سیستم ایمنی. اگرچه پاسخهای ایمنی در

برابر تومورهایی که به طور طبیعی به‌وجود می‌آیند، قابل اثبات هستند ولی تومورها اغلب از این پاسخ‌ها فرار می‌کنند. درمان‌های جدید، مولکول‌های مهاری سلول T را مورد هدف قرار می‌دهند مانند PD-1، که باعث افزایش کارآمدی پاسخ ایمنی ضد تومور که با واسطه سلول‌های T انجام، شده است.

Tumor-infiltrating lymphocytes (TILs). لنفوسیتهایی که از ارتشاح‌های التهابی موجود در درون و اطراف نمونه‌های به دست‌آمده از طریق جراحی تومورهای سفت، جدا شده‌اند و غنی از CTLهای اختصاصی تومور و سلولهای NK هستند. در یک روش تجربی درمان سرطان، TILها را در حضور دوزهای بالای IL-2 در آزمایشگاه رشد می‌دهند و سپس به بدن همان بیماران سرطانی برمی‌گردانند.

Tumor necrosis factor receptor superfamily (TNFRSF). خانواده بزرگی از پروتئین‌های ترانس‌ممبران مشابه که به پروتئین‌های TNFSF متصل شده و سیگنال‌هایی را ایجاد می‌کنند که تکثیر، تمایز، آپوپتوز و بیان ژن‌های التهابی را تنظیم می‌کند.

Tumor necrosis factor superfamily (TNFSF). خانواده بزرگی از پروتئین‌های ترانس‌ممبران مشابه که عملکردهای گسترده‌ای را در سلول‌های پاسخ‌دهنده انجام می‌دهند از جمله، تکثیر، تمایز، آپوپتوز و بیان ژن‌های التهابی. اعضای TNFSF به صورت معمول چه در داخل غشاء پلاسمایی و چه بعد از آزادشدن پروتئولیتیک از غشاء سلولی به صورت هموتریمر هستند و به مولکول‌های هموتریمر ابرخانواده پذیرندهٔ TNF (TNFRSF) متصل می‌شوند که پس از آن انواع مسیرهای سیگنالینگ را آغاز می‌نمایند.

Tumor-specific antigen. آنتی‌ژنی که بروز آن تنها محدود به یک تومور خاص است و در سلولهای طبیعی یافت نمی‌شود. آنتی‌ژنهای اختصاصی تومور به عنوان آنتی‌ژنهای هدف برای پاسخهای ایمنی ضد تومور بکار می‌روند.

Tumor-specific transplantation antigen (TSTA). آنتی‌ژنی که به وسیلهٔ سلولهای توموری تجربی در حیوانات بروز می‌کند و با القاء ردایمونولوژیک تومورهای پیوندی، می‌توان آنها را تشخیص داد. TSTAها ابتدا در سارکوم‌های القاءشده به وسیله مواد شیمیایی در جوندگان شناخته شدند و نشان داده شد که می‌توانند باعث رد تومورهای پیوندی با واسطهٔ CTLها شوند.

Two-signal hypothesis. فرضیه‌ای که اکنون ثابت شده است و دلالت می‌کند بر اینکه فعال‌شدن لنفوسیتها به دو سیگنال مختلف نیاز دارد، سیگنال اول همان آنتی‌ژن است و سیگنال دوم فرآورده‌های میکروبی یا اجزاء پاسخهای ایمنی ذاتی در برابر میکروبها هستند. نیازمندی به آنتی‌ژن (سیگنال ۱ نامیده می‌شود) سبب می‌شود تا پاسخ ایمنی حاصل، اختصاصی باشد. نیازمندی به محرکهای اضافی که توسط میکروبها یا واکنشهای ایمنی ذاتی (سیگنال ۲) تأمین می‌شوند، سبب می‌گردد تا پاسخهای ایمنی تنها در مواقع نیاز به وجود آیند یعنی بر علیه میکروبها و سایر مواد زیان‌آور و نه در برابر مواد بی‌آزاری نظیر آنتی‌ژنهای خودی. سیگنال ۲ را کمک محرک نیز می‌نامند و اغلب به وسیلهٔ مولکولهای غشایی موجود بر سطح APCهای حرفه‌ای مانند پروتئینهای B7 تأمین می‌شود.

Type I diabetes mellitus. بیماری که با نقص انسولین مشخص شده و منجر به انواع مشکلات متابولیک و عروقی می‌شود. نقص انسولین ناشی از تخریب خودایمن سلول‌های B تولیدکننده انسولین در جزایر لانگرهانس پانکراس است که معمولاً در دوران کودکی رخ می‌دهد. سلول‌های +CD8 و +TCD4، آنتی‌بادی‌ها و سایتوکاین‌ها در آسیب سلول‌های جزایر پانکراس نقش دارند. این بیماری همچنین دیابت شیرین وابسته به انسولین نیز نامیده می‌شود.

Ubiquitination. اتصال کووالان کپی‌های متعددی از یک پلی‌پپتید کوچک به نام یوبی‌کوئیتین به یک پروتئین. یوبی‌کوئیتینه‌شدن سبب می‌شود تا پروتئین به هدفی برای تجزیهٔ پروتئولیتیک توسط لیزوزوم‌ها یا پروتئازوم‌ها تبدیل شود که یک مرحلهٔ اساسی در مسیر MHC کلاس I پردازش و عرضهٔ آنتی‌ژن می‌باشد.

Uracil N-glycosylase (UNG). آنزیمی که بنیان‌های اوراسیل را از DNA برمی‌دارد. UNG نقش کلیدی در ایزوتیپ سوئیچینگ دارد و موتاسیون‌های هموزیگوت در

آن باعث سندرم هایپر IgM می‌شود.

Urticaria. تورم و قرمزی زودگذر موضعی در پوست که به علت نشت مایع و پروتئینهای پلاسما از رگهای کوچک به درون درم در جریان یک واکنش ازدیاد حساسیت زودرس به‌وجود می‌آید.

V gene segments. توالی DNA که دومن متغیر زنجیرهٔ سنگین یا سبک Ig یا زنجیرهٔ α β γ یا δ TCR را کد می‌کند. هر لوکوس پذیرندهٔ آنتی‌ژنی، قطعات ژنی V مختلفی دارد که هر یک از آنها می‌توانند در جریان بلوغ لنفوسیتها با قطعات D یا J پایین دست نوترکیبی حاصل نمایند تا ژنهای پذیرندهٔ آنتی‌ژنی کارایی را به وجود آورند.

V(D)J recombinase. مجموعه پروتئین‌های RAG1 و RAG2 که نوترکیبی ژن پذیرنده آنتی‌ژن لنفوسیت‌ها را کاتالیز می‌نمایند.

Vaccine. فرآورده‌ای از آنتی‌ژن میکروبی که اغلب با ادجوان‌ها ترکیب می‌شود و با تجویز آن به افراد، ایمنی حفاظتی بر علیه عفونتهای میکروبی به وجود می‌آید. آنتی‌ژن ممکن است به شکل میکروارگانیسم‌های زنده ولی غیرویرولان، میکروارگانیسم‌های کشته‌شده، اجزاء ماکرومولکولی خالص‌شدهٔ میکروارگانیسم یا پلاسمیدهای حاوی DNA مکمل کدکنندهٔ یک آنتی‌ژن میکروبی باشد.

Variable region. ناحیهٔ خارج‌سلولی انتهای آمینی در زنجیره‌های سنگین یا سبک Ig یا زنجیره‌های α β γ یا δ TCR که شامل توالیهای اسید آمینه‌ای متغیری هستند که در بین کلونهای مختلف لنفوسیتی فرق می‌کنند و مسئول ویژگی برای آنتی‌ژنها می‌باشند. توالیهای متغیر اتصال‌یابنده به آنتی‌ژن در ساختمانهای حلقوی گسترده یا قطعات بسیار متغیر قرار گرفته‌اند.

Vasoactive amines. ترکیبات غیرلیپیدی با وزن مولکولی پایین نظیر هیستامین هستند که همگی آنها دارای گروه‌هایی آمینی می‌باشند و در سلول ذخیره و سپس از گرانول‌های سیتوپلاسمی ماست‌سل‌ها آزاد می‌شوند و تعدادی از اثرات بیولوژیک واکنش‌های ازدیاد حساسیت فوری (آلرژی) را میانجی‌گری می‌کنند (همچنین به آنها آمین‌های بیوژن می‌گویند).

Virus. ارگانیسم انگلی درون سلولی اجباری ابتدایی یا ذرهٔ عفونی که شامل یک ژنوم سادهٔ اسید نوکلئیکی می‌باشد که در یک کپسید پروتئینی قرار گرفته است و گاهی به وسیلهٔ یک پوشش غشایی احاطه می‌گردد. بسیاری از ویروسهای حیوانی بیماریزا، بیماریهای مختلفی را به وجود می‌آورند. پاسخهای ایمنی هومورال در برابر ویروسها می‌توانند جلوی آلوده‌شدن سلولها را بگیرند و سلولهای NK و CTLها برای کشتن سلولهای از قبل آلوده‌شده، مورد نیاز هستند.

Western blot. تکنیک ایمونولوژیکی که برای تشخیص وجود یک پروتئین در یک نمونهٔ بیولوژیک بکار می‌رود. این روش از طریق جداسازی پروتئینهای موجود در نمونه با الکتروفورز، انتقال ردیفهای پروتئینی از ژل الکتروفورز به یک غشای نگهدارنده توسط اثر موئینگی (بلاتینگ)، و بالاخره تشخیص پروتئین توسط اتصال آنتی‌بادی اختصاصی آن پروتئین که نشاندار با آنزیم یا مادهٔ رادیواکتیو می‌باشد، صورت می‌پذیرد.

Wheal-and-flare reaction. تورم و قرمزی موضعی پوست در محل یک واکنش ازدیاد حساسیت زودرس. تورم به علت افزایش نفوذپذیری رگها و قرمزی به علت افزایش میزان جریان خون موضعی به وجود می‌آیند و هر دو این تغییرات ناشی از میانجی‌هایی نظیر هیستامین هستند که از ماست‌سلهای فعال‌شدهٔ درم رها شده‌اند.

White pulp. بخشی از طحال که به طور عمده شامل لنفوسیتها می‌باشد و به صورت پوشش‌های لنفاوی دور شریانچه‌ای، فولیکولها و سایر لکوسیتها مرتب شده‌اند. باقیماندهٔ طحال شامل سینوزوئیدهای پوشیده‌شده از سلولهای فاگوسیتی و پرشده از خون به نام **پولپ قرمز** می‌باشد.

Wiskott-Aldrich syndrome. بیماری وابسته به X که با اگزما، ترومبوسایتوپنی (کاهش تعداد پلاکتهای خون) و نقص ایمنی مشخص می‌شود و به صورت افزایش استعداد ابتلا به عفونتهای باکتریایی بروز می‌کند. ژن معیوب یک پروتئین سیتوزولی درگیر در آبشارهای انتقال سیگنال و تنظیم اسکلت سلولی آکتین را کد می‌نماید.

XBP-1. یک فاکتور نسخه‌برداری مورد نیاز برای پاسخ به پروتئین‌های تا نخورده و تکامل پلاسماسل‌ها.

Xenoantigen. آنتی‌ژن موجود بر روی پیوندی که از سایر گونه‌ها گرفته شده است.

Xenograft (xenogeneic graft). اندام یا بافت پیوندی که از گونه‌هایی متفاوت با گیرنده گرفته شده است. پیوند بافتهای زنوژن (مثلاً از خوک) به انسان هنوز عملی نیست زیرا مشکلات خاصی در رابطه با ردایمونولوژیک وجود دارند.

Xenoreactive. توصیف‌کنندهٔ سلول T یا آنتی‌بادی است که آنتی‌ژن موجود بر روی بافت پیوندی از گونه‌های دیگر (زنوآنتی‌ژن) را شناسایی کرده و به آن پاسخ می‌دهد. سلول T ممکن است مولکول MHC زنوژن دست‌نخورده یا پپتیدی مشتق از پروتئین زنوژن را در کنار مولکول MHC خودی شناسایی کند.

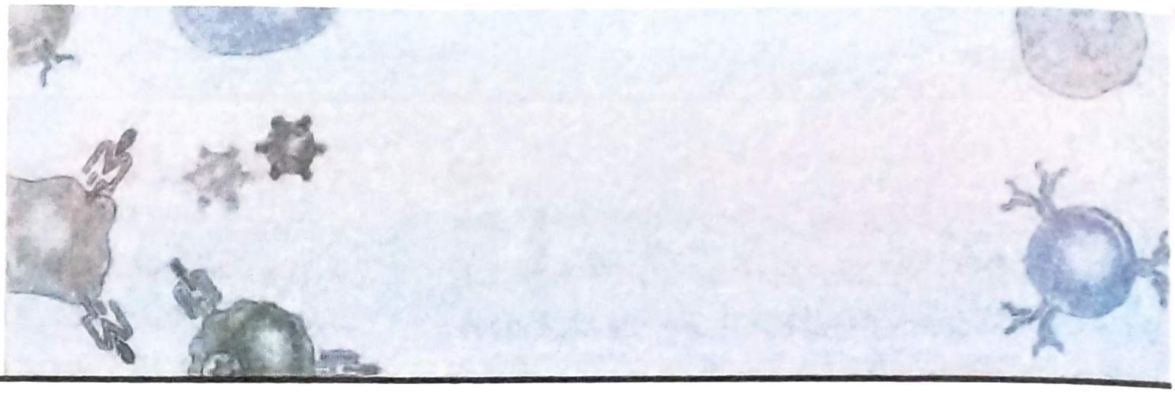
X-linked agammaglobulinemia. یک بیماری نقص ایمنی که آگاماگلوبولینمی بروتون نیز نامیده می‌شود و با توقف در مراحل اولیهٔ بلوغ سلول B و یک فقدان Ig سرمی مشخص می‌گردد. بیماران از عفونتهای باکتریایی چرکزا رنج می‌برند. بیماری به علت وقوع موتاسیون یا حذف در ژن کدکنندهٔ Btk به وجود می‌آید، آنزیمی که در روند انتقال سیگنال در سلولهای B در حال تکامل نقش دارد.

X-linked hyper-IgM syndrome. بیماری نقص ایمنی نادری که به علت وقوع موتاسیون در ژن لیگاند CD40 به وجود می‌آید و با نقص در روند ایزوتایپ سوئیچینگ زنجیرهٔ سنگین سلول B و ایمنی سلولی مشخص می‌شود. بیماران از عفونتهای باکتریایی چرکزا و عفونتهای پروتوزوئری رنج می‌برند.

ζ Chain پروتئین درون غشایی که در سلولهای T به عنوان بخشی از کمپلکس TCR بروز می‌کند و حاوی ITAMهایی در انتهای سیتوپلاسمی خود می‌باشد و در جریان فعال‌شدن سلولهای T به پروتئین تایروزین‌کیناز ZAP-70 متصل می‌شود.

Zeta-associated protein of 70 kD (ZAP-70). پروتئین تایروزین کیناز سیتوپلاسمی از خانوادهٔ Src که در مراحل اولیهٔ انتقال سیگنال در جریان فعال‌شدن سلولهای T با آنتی‌ژن نقش اساسی دارد. ZAP-70 به تایروزین‌های فسفریله در انتهای سیتوپلاسمی زنجیرهٔ ζ کمپلکس TCR متصل می‌شود و به نوبهٔ خود باعث فسفریله‌شدن پروتئینهای آداپتوری می‌شود که سایر اجزاء آبشار انتقال سیگنال را جلب می‌کنند.

پیوست I



ویژگی‌های اصلی مولکول‌های CD

The following list includes selected CD molecules that are referred to in the text. Many cytokines and cytokine receptors have been assigned CD numbers, but we refer to these by the more descriptive cytokine designation, and these are listed in Appendix II. A complete and up-to-date listing of CD molecules may be found at http://www.hcdm.org.

CD Number (Other Names)	Molecular Structure, Family	Main Cellular Expression	Known or Proposed Function(s)
CD1a–d	36–44 kD; class I MHC-like Ig superfamily; β_2-microglobulin associated	Thymocytes, DCs	Presentation of nonpeptide (lipid and glycolipid) antigens to iNKT cells
CD1e	44 kD; class I MHC-like; β2-microglobulin associated	DCs	Same as CD1a
CD2 (LFA-2)	50 kD; Ig superfamily	T cells, NK cells	Adhesion molecule (binds CD58); T cell activation; CTL- and NK cell–mediated lysis
CD3γ	25–28 kD; associated with CD3δ and CD3ε in TCR complex; Ig superfamily; ITAM in cytoplasmic tail	T cells	Cell surface expression of and signal transduction by the T cell antigen receptor
CD3δ	20 kD; associated with CD3γ and CD3ε in TCR complex; Ig superfamily; ITAM in cytoplasmic tail	T cells	Cell surface expression of and signal transduction by the T cell antigen receptor
CD3ε	23 kD; associated with CD3δ and CD3γ in TCR complex; Ig superfamily; ITAM in cytoplasmic tail	T cells	Cell surface expression of and signal transduction by the T cell antigen receptor
CD4	55 kD; Ig superfamily	Class II MHC–restricted T cells; some macrophages	Coreceptor in class II MHC-restricted antigen-induced T cell activation (binds to class II MHC molecules); thymocyte development; receptor for HIV
CD5	67 kD; scavenger receptor family	T cells; B-1 B cell subset	Signaling molecule
CD8α	34 kD; expressed as a homodimer or heterodimer with CD8β	Class I MHC–restricted T cells; subset of DCs	Coreceptor in class I MHC-restricted antigen-induced T cell activation (binds to class I MHC molecules); thymocyte development

Continued

CD Number (Other Names)	Molecular Structure, Family	Main Cellular Expression	Known or Proposed Function(s)
CD8β	34 kD; expressed as a heterodimer with CD8α; Ig superfamily	Class I MHC–restricted T cells	Same as CD8α
CD10	100 kD; type II membrane protein	Immature and some mature B cells; lymphoid progenitors, granulocytes	Metalloproteinase; unknown function in the immune system
CD11a (LFA-1 α chain)	180 kD; noncovalently linked to CD18 to form LFA-1 integrin	Leukocytes	Cell-cell adhesion; binds to ICAM-1 (CD54), ICAM-2 (CD102), and ICAM-3 (CD50)
CD11b (Mac-1; CR3 α chain)	165 kD; noncovalently linked to CD18 to form MAC-1 integrin	Granulocytes, monocytes, macrophages, DCs, NK cells	Phagocytosis of iC3b-coated particles; neutrophil and monocyte adhesion to endothelium (binds CD54) and extracellular matrix proteins
CD11c (p150,95; CR4α chain; integrin αx)	145 kD; noncovalently linked to CD18 to form p150,95 integrin	DCs, monocytes, macrophages, granulocytes, NK cells	Similar functions as CD11b
CD14	53 kD; GPI linked	DCs, monocytes, macrophages, granulocytes	Binds complex of LPS and LPS-binding protein DCs and displays LPS to TLR4; required for LPS-induced macrophage activation
CD16a (FcγRIIIA)	50–70 kD; transmembrane protein; Ig superfamily	NK cells, macrophages	Binds Fc region of IgG; phagocytosis and antibody-dependent cellular cytotoxicity
CD16b (FcγRIIIB)	50–70 kD; GPI linked; Ig superfamily	Neutrophils	Binds Fc region of IgG; synergy with FcγRII in immune complex–mediated neutrophil activation
CD18	95 kD; noncovalently linked to CD11a, CD11b, or CD11c to form β_2 integrins	Leukocytes	See CD11a, CD11b, CD11c
CD19	95 kD; Ig superfamily	Most B cells	B cell activation; forms a coreceptor complex with CD21 and CD81 that delivers signals that synergize with signals from B cell antigen receptor complex
CD20	35–37 kD; Membrane-spanning 4A (MS4A)) family	B cells	Unknown; target for B cell–depleting antibody
CD21 (CR2; C3d receptor)	145 kD; regulators of complement activation (RCA) family	Mature B cells, follicular DCs	Receptor for complement fragment C3d; forms a coreceptor complex with CD19 and CD81 that delivers activating signals in B cells; receptor for Epstein-Barr virus
CD22 (Siglec-2)	130–140 kD; Ig superfamily; sialoadhesin family; ITIM in cytoplasmic tail	B cells	Regulation of B cell activation; adhesion molecule
CD23 (FcεRII)	45 kD; C-type lectin	Activated B cells, monocytes, macrophages	Low-affinity Fcε receptor, induced by IL-4; function unknown
CD25 (IL-2 receptor α chain)	55 kD; noncovalently associated with IL-2Rβ (CD122) and IL-2Rγ (CD132) chains to form a high-affinity IL-2 receptor	Activated T and B cells, regulatory T cells (Treg)	Binds IL-2 and promotes responses to low concentrations of IL-2
CD28	Homodimer of 44-kD chains; Ig superfamily	T cells (all $CD4^+$ and >50% of $CD8^+$ cells in humans; all mature T cells in mice)	Receptor on T cells for costimulatory molecules CD80 (B7-1) and CD86 (B7-2)

CD Number (Other Names)	Molecular Structure, Family	Main Cellular Expression	Known or Proposed Function(s)
CD29	130 kD; noncovalently linked to CD49a–d chains to form VLA (β_1) integrins	T cells, B cells, monocytes, granulocytes	Leukocyte adhesion to extracellular matrix proteins and endothelium (see CD49)
CD30 (TNFRSF8)	120 kD; TNFR superfamily	Activated T and B cells; NK cells, monocytes, Reed-Sternberg cells in Hodgkin's disease	Unknown
CD31 (platelet/endothelial cell adhesion molecule 1 [PECAM-1])	130–140 kD; Ig superfamily	Platelets, monocytes, granulocytes, B cells, endothelial cells	Adhesion molecule involved in leukocyte transmigration through endothelium
CD32 (FcγRII)	40 kD; Ig superfamily; ITIM in cytoplasmic tail; A, B, and C forms are products of different but homologous genes	B cells, macrophages, DCs, granulocytes	Fc receptor for aggregated IgG; acts as inhibitory receptor that blocks activation signals in B cells and other cells
CD34	105–120 kD; sialomucin	Precursors of hematopoietic cells; endothelial cells in high endothelial venules	Unknown
CD35 (type 1 complement receptor, CR1)	190–285 kD (four products of polymorphic alleles); regulator of complement activation family	Granulocytes, monocytes, erythrocytes, B cells, follicular DCs, some T cells	Binds C3b and C4b; promotes phagocytosis of C3b- or C4b-coated particles and immune complexes; regulates complement activation
CD36	85–90 kD	Platelets, monocytes, macrophages, endothelial cells	Scavenger receptor for oxidized low-density lipoprotein; platelet adhesion; phagocytosis of apoptotic cells
CD40	Homodimer of 44- to 48-kD chains; TNFR superfamily	B cells, macrophages, DCs, endothelial cells	Binds CD154 (CD40L); role in T cell–mediated activation of B cells, macrophages, and DCs
CD43 (Sialophorin, leukosialin)	95–135 kD; sialomucin	Leukocytes (except circulating B cells)	Unknown
CD44	80 to >100 kD, highly glycosylated	Leukocytes, erythrocytes	Binds hyaluronan; involved in leukocyte adhesion to endothelial cells and extracellular matrix
CD45 (leukocyte common antigen [LCA], B220)	Multiple isoforms, 180–220 kD (see CD45R); protein tyrosine phosphatase receptor family; fibronectin type III family	Hematopoietic cells	Tyrosine phosphatase that regulates T and B cell activation
CD45R	CD45RO:180 kD; CD45RA: 220 kD; CD45RB: 190, 205, and 220 kD isoforms	CD45RO: memory T cells; subset of B cells, monocytes, macrophages CD45RA: naive T cells, B cells, monocytes CD45RB: B cells, subset of T cells	See CD45
CD46 (membrane cofactor protein [MCP])	52–58 kD; regulators of complement activation family	Leukocytes, epithelial cells, fibroblasts	Regulation of complement activation
CD47	47–52 kD; Ig superfamily	All hematopoietic cells, epithelial cells, endothelial cells, fibroblasts	Leukocyte adhesion, migration, activation; "Don't eat me" signal to phagocytes
CD49d	150 kD; noncovalently linked to CD29 to form VLA-4 ($\alpha4\beta1$ integrin)	T cells, monocytes, B cells, NK cells, eosinophils, DCs, thymocytes	Leukocyte adhesion to endothelium and extracellular matrix; binds to VCAM-1 and MAdCAM-1; binds fibronectin and collagens

Continued

CD Number (Other Names)	Molecular Structure, Family	Main Cellular Expression	Known or Proposed Function(s)
CD52	6.6kD; GPI-linked protein	B cells, T cells, monocytes, DCs, sperm cells	Binds SIGLEC10; negative charges may prevent cell adhesion; target for immunotherapy of lymphomas and T cell depletion
CD54 (ICAM-1)	75–114 kD; Ig superfamily	T cells, B cells, monocytes, endothelial cells (cytokine inducible)	Cell-cell adhesion; ligand for CD11aCD18 (LFA-1) and CD11bCD18 (Mac-1); receptor for rhinovirus
CD55 (decay-accelerating factor [DAF])	55–70 kD; GPI linked; regulators of complement activation family	Broad	Regulation of complement activation
CD58 (leukocyte function–associated antigen 3 [LFA-3])	55–70 kD; GPI-linked or integral membrane protein	Broad	Leukocyte adhesion; binds CD2
CD59	18–20 kD; GPI linked	Broad	Binds C9; inhibits formation of complement membrane attack complex
CD62E (E-selectin)	115 kD; selectin family	Endothelial cells	Leukocyte-endothelial adhesion; homing of leukocytes to inflamed tissues
CD62L (L-selectin)	74–95 kD; selectin family	B cells, T cells, monocytes, granulocytes, some NK cells	Leukocyte-endothelial adhesion; homing of naive T cells to lymph nodes
CD62P (P-selectin)	140 kD; selectin family	Platelets, endothelial cells (present in granules, translocated to cell surface on activation)	Leukocyte adhesion to endothelium, platelets; binds CD162 (PSGL-1)
CD64 (FcγRI)	72 kD; Ig superfamily; noncovalently associated with the FcR common γ chain	Monocytes, macrophages, activated neutrophils	High-affinity Fcγ receptor; role in phagocytosis, ADCC, macrophage activation
CD66e (carcinoembryonic antigen [CEA])	180–220 kD; Ig superfamily; CEA family	Colonic and other epithelial cells	Adhesion of epithelial cells?; clinical marker of carcinoma burden
CD69	23 kD; C-type lectin	Activated B cells, T cells, NK cells, neutrophils	Binds to and impairs surface expression of S1PR1, thereby promoting retention of activated lymphocytes in lymphoid organs and nonlymphoid tissues
CD74 (class II MHC invariant chain [I_i])	33-, 35-, and 41-kD isoforms	B cells, DCs, macrophages	Binds to and directs intracellular sorting of newly synthesized class II MHC molecules
CD79a (Igα)	33, 45 kD; forms dimer with CD79β; Ig superfamily; ITAM in cytoplasmic tail	Mature B cells; pre-B cells	Required for cell surface expression of and signal transduction by the B cell and pre-B receptor complex
CD79b (Igβ)	37–39 kD; forms dimer with CD79α; Ig superfamily; ITAM in cytoplasmic tail	Mature B cells; pre-B cells	Required for cell surface expression of and signal transduction by the B cell and pre-B receptor complex
CD80 (B7-1)	60 kD; Ig superfamily	DCs, activated B cells and macrophages	Costimulator for T lymphocyte activation; ligand for CD28 and CD152 (CTLA-4)
CD81 (target for anti-proliferative antigen 1 [TAPA-1], TSPAN-28)	26 kD; tetraspanin family	T cells, B cells, NK cells, DCs, thymocytes, endothelial cells	B cell activation; forms a coreceptor complex with CD19 and CD21 that delivers signals that synergize with signals from the B cell antigen receptor complex

CD Number (Other Names)	Molecular Structure, Family	Main Cellular Expression	Known or Proposed Function(s)
CD86 (B7-2)	80 kD; Ig superfamily	B cells, monocytes; DCs; some T cells	Costimulator for T lymphocyte activation; ligand for CD28 and CD152 (CTLA-4)
CD88 (C5a receptor)	43 kD; G protein–coupled, seven membrane-spanning receptor family	Granulocytes, monocytes, DCs, mast cells	Receptor for C5a complement fragment; role in complement-induced inflammation
CD89 (Fcα receptor [FcαR])	55–75 kD; Ig superfamily; noncovalently associated with the common FcRγ chain	Granulocytes, monocytes, macrophages, T cell subset, B cell subset	Binds IgA and C reactive protein; function not clear
CD90 (Thy-1)	25–35 kD; GPI linked; Ig superfamily	Thymocytes, peripheral T cells (mice), CD34$^+$ hematopoietic progenitor cells, neurons	Marker for T cells; unknown function
CD94	43 kD; C-type lectin; on NK cells, covalently assembles with other C-type lectin molecules (NKG2)	NK cells; subset of CD8$^+$ T cells	CD94/NKG2 complex functions as an NK cell inhibitory receptor; binds HLA-E class I MHC molecules
CD95 (FAS)	Homotrimer of 45-kD chains; TNFR superfamily	Broad	Binds FAS ligand; delivers signals leading to apoptotic death
CD102 (ICAM-2)	55–65 kD; Ig superfamily	Endothelial cells, lymphocytes, monocytes, platelets	Ligand for CD11aCD18 (LFA-1); cell-cell adhesion
CD103 (α_E integrin subunit)	Dimer of 150- and 25-kD subunits; noncovalently linked to β_7 integrin subunit to form $\alpha_E\beta_7$ integrin	Intraepithelial lymphocytes, other cell types	Role in T cell homing to and retention in mucosa; binds E-cadherin
CD106 (vascular cell adhesion molecule 1 [VCAM-1])	100–110 kD; Ig superfamily	Endothelial cells, macrophages, FDCs, marrow stromal cells	Adhesion of cells to endothelium; receptor for CD49dCD29 (VLA-4) integrin; role in lymphocyte trafficking, activation
CD134 (OX40, TNFRSF4)	29 kD; TNFR superfamily	Activated T cells	Receptor for T cell CD252; T cell costimulation
CD141 (BDCA-3, CLEC9A, thrombomodulin)	60 kD; EGF-like domains	Cross-presenting DCs, monocytes, endothelial cells	Binds thrombin and prevents blood coagulation
CD150 (Signaling lymphocyte activation molecule [SLAM])	37 kD; Ig superfamily	Thymocytes, activated lymphocytes, DCs, endothelial cells	Activation of B and T cells
CD152 (cytotoxic T lymphocyte–associated protein 4 [CTLA-4])	33, 50 kD; Ig superfamily	Activated T lymphocytes, regulatory T cells	Mediates suppressive function of regulatory T cells; inhibits T cell responses; binds CD80 (B7-1) and CD86 (B7-2) on antigen-presenting cells
CD154 (CD40 ligand [CD40L])	Homotrimer of 32- to 39-kD chains; TNF superfamily	Activated CD4$^+$ T cells	Activation of B cells, macrophages, and endothelial cells; ligand for CD40
CD158 (killer cell Ig-like receptor [KIR])	50, 58 kD; Ig superfamily; KIR family; ITIMs or ITAMs in cytoplasmic tail	NK cells, T cell subset	Inhibition or activation of NK cells on interaction with appropriate class I HLA molecules
CD159a (NKG2A)	43 kD; C-type lectin; ITIM in cytoplasmic tail; forms heterodimer with CD94	NK cells, T cell subset	Inhibition or activation of NK cells on interaction with class I HLA molecules
CD159c (NKG2C)	40 kD; C-type lectin; forms heterodimer with CD94	NK cells	Activation of NK cells on interaction with the appropriate class I HLA molecules

Continued

CD Number (Other Names)	Molecular Structure, Family	Main Cellular Expression	Known or Proposed Function(s)
CD162 (P-selectin glycoprotein ligand 1 [PSGL-1])	Homodimer of 120-kD chains; sialomucin	T cells, monocytes, granulocytes, some B cells	Ligand for selectins (CD62P, CD62L); adhesion of leukocytes to endothelium
CD178 (FAS ligand [FASL])	Homotrimer of 31-kD subunits; TNF superfamily	Activated T cells	Ligand for CD95 (FAS); triggers apoptotic death
CD206 (mannose receptor)	166 kD; C-type lectin	Macrophages	Binds terminal mannose-containing glycoproteins on pathogens; mediates macrophage endocytosis of glycoproteins and phagocytosis of bacteria, fungi, and other pathogens
CD223 (Lymphocyte-activation gene 3 [LAG3])	57.4 kD; Ig superfamily;	T cells, NK cells, B cells, plasmacytoid DCs	Binds class II MHC and galectin-3; negatively regulates T cell activation
CD244 (2B4)	41 kD; Ig superfamily; CD2/CD48/CD58 family; SLAM family	NK cells, CD8 T cells, γδ T cells	Receptor for CD148; modulates NK cell cytolytic activity
CD247 (TCR ζ chain)	18 kD; ITAMs in cytoplasmic tail	T cells; NK cells	Signaling chain of TCR- and NK cell–activating receptors
CD252 (OX40 ligand)	21 kD; TNF superfamily	DCs, macrophages, B cells	Ligand for CD134 (OX40, TNFRSF4); costimulates T cells
CD267 (TACI)	31 kD; TNFR superfamily	B cells	Receptor for cytokines BAFF and APRIL; mediates B cell survival
CD268 (BAFF receptor)	19 kD; TNFR superfamily	B cells	Receptor for BAFF; mediates B cell survival
CD269 (B cell maturation antigen [BCMA])	20 kD; TNFR superfamily	B cells	Receptor for BAFF and APRIL; mediates B cell survival
CD273 (PD-L2)	25 kD; Ig superfamily; structurally homologous to B7	DCs, monocytes, macrophages	Ligand for PD-1; inhibits T cell activation
CD274 (PD-L1)	33 kD; Ig superfamily; structurally homologous to B7	Leukocytes, other cells	Ligand for PD-1; inhibits T cell activation
CD275 (ICOS ligand)	60 kD; Ig superfamily; structurally homologous to B7	B cells, DCs, monocytes	Binds ICOS (CD278); T cell costimulation; Tfh cell development and function
CD278 (inducible costimulator [ICOS])	55–60 kD; Ig superfamily; structurally homologous to CD28	Activated T cells	Binds ICOS-L (CD275); T cell costimulation; Tfh cell development and function
CD279 (PD-1)	55 kD; Ig superfamily; structurally homologous to CD28	Activated T and B cells	Binds PD-L1 and PD-L2; inhibits T cell activation
CD303 (BDCA2,CLEC4C)	25 kD; C-type lectin superfamily	Plasmacytoid DCs	Binds to microbial carbohydrates; inhibits DC activation
CD304 (BDCA4, neuropilin)	103 kD; complement-binding, coagulation factor V/VIII, and meprin domains	Plasmacytoid DCs, many other cell types	Vascular endothelial growth factor A receptor
CD314 (NKG2D)	42 kD; C-type lectin	NK cells, activated $CD8^+$ T cells, NKT cells, some myeloid cells	Binds MHC class I, and the class I–like molecules MIC-A, MIC-B, Rae1, and ULBP4; role in NK cell and CTL activation
CD319 (SLAM-F7, CS1)	35 kD; SLAM family	Plasma cells, NK cells, activated $CD8^+$ T cells	Homophilic receptor; may play a role in activation of B and NK cells; target for immunotherapy of myeloma

CD Number (Other Names)	Molecular Structure, Family	Main Cellular Expression	Known or Proposed Function(s)
CD357 (GITR, TNFRSF18)	26 kD; TNFR superfamily	$CD4^+$ and $CD8^+$ T cells, Treg	Role in Treg function?
CD363 (type 1 sphingosine 1-phosphate receptor 1 [S1PR1])	42.8 kD; G protein–coupled, seven membrane-spanning receptor family	Lymphocytes, endothelial cells	Binds sphingosine 1-phosphate and mediates chemotaxis of lymphocytes out of lymphoid organs
CD365 (hepatitis A virus cellular receptor 1 [HAVCR1], TIM-1)	38.7 kD; Ig superfamily, T cell transmembrane, Ig, and mucin family, T cell transmembrane, immunoglobulin, and mucin family	T cells, kidney and testis	Receptor for several viruses; modulation of T cell responses
CD366 (hepatitis A virus cellular receptor 2 [HAVCR2], TIM-3)	33.4 kD; Ig superfamily, Ig superfamily, T cell transmembrane, Ig, and mucin family, T cell transmembrane, immunoglobulin, and mucin family	T cells, macrophages, DCs, NK cells	Receptor for several viruses; binds phosphatidylserine on apoptotic cells; inhibits of T cell responses
CD369 (CLEC7A, DECTIN 1)	27.6 kD; C-type lectin family	DCs, monocytes, macrophages, B cells	Pattern receptor specific for fungal and bacterial cell wall glucans

ADCC, Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity; *APRIL,* a proliferation-inducing ligand; *BAFF,* B cell–activating factor belonging to the TNF family; *CTL,* cytotoxic T lymphocyte; *DCs,* dendritic cells; *EGFR,* epidermal growth factor receptor; *FDCs,* follicular dendritic cells; *GITR,* glucocorticoid-induced TNFR-related; *gp,* glycoprotein; *GPI,* glycophosphatidylinositol; *HLA,* human leukocyte antigen; *HIV,* human immunodeficiency virus; *ICAM,* intercellular adhesion molecule; *Ig,* immunoglobulin; *IL,* interleukin; *iNK,* invariant natural killer; *ITAM,* immunoreceptor tyrosine-based activation motif; *ITIM,* immunoreceptor tyrosine-based inhibition motif; *LFA,* lymphocyte function-associated antigen; *LPS,* lipopolysaccharide; *MAdCAM,* mucosal addressin cell adhesion molecule; *MHC,* major histocompatibility complex; *NK* cells, natural killer cells; *NKT,* NK T cells; *PAMPs,* pathogen-associated molecular patterns; *PD-1,* programmed cell death protein-1; *PSGL-1,* P-selectin glycoprotein ligand 1; *SLAM,* signaling lymphocytic activation molecule; *TACI,* transmembrane activator and CAML interactor; *TCR,* T cell receptor; *Tfh,* T follicular helper; *TLR,* Toll-like receptor; *TNF,* tumor necrosis factor; *TNFR,* TNF receptor; *Treg,* regulatory T cell; *VCAM,* vascular cell adhesion molecule; *VLA,* very late activation.
The lowercase letters affixed to some CD numbers refer to CD molecules that are encoded by multiple genes or that belong to families of structurally related proteins.

پیوست II



سایتوکاین‌ها (CYTOKINES)

Cytokine and Subunits	Principal Cell Source	Cytokine Receptor and Subunits[a]	Principal Cellular Targets and Biologic Effects
Type I Cytokine Family Members			
Interleukin-2 (IL-2)	T cells	CD25 (IL-2Rα) CD122 (IL-2Rβ) CD132 (γc)	*T cells:* Proliferation and differentiation into effector and memory cells; promotes regulatory T cell development, survival, and function *NK cells:* Proliferation, activation
Interleukin-3 (IL-3)	T cells	CD123 (IL-3Rα) CD131 (βc)	*Immature hematopoietic progenitors:* Induced maturation of all hematopoietic lineages
Interleukin-4 (IL-4)	CD4+ T cells (Th2, Tfh), mast cells	CD124 (IL-4Rα) CD132 (γc)	*B cells:* Isotype switching to IgE, IgG4 (in humans; IgG1 in mice) *T cells:* Th2 differentiation, proliferation *Macrophages:* Alternative activation and inhibition of IFN-γ–mediated classical activation
Interleukin-5 (IL-5)	CD4+ T cells (Th2), ILC2s	CD125 (IL-5Rα) CD131 (βc)	*Eosinophils:* Activation, increased generation
Interleukin-6 (IL-6)	Macrophages, DCs, endothelial cells, T cells	CD126 (IL-6Rα) CD130 (gp130)	*Liver:* Synthesis of acute-phase proteins *B cells:* Proliferation of antibody-producing cells *T cells:* Th17 differentiation
Interleukin-7 (IL-7)	Fibroblasts, bone marrow stromal cells	CD127 (IL-7R) CD132 (γc)	*Immature lymphoid progenitors:* Proliferation of early T and B cell progenitors *T lymphocytes:* Survival of naive and memory cells
Interleukin-9 (IL-9)	CD4+ T cells	CD129 (IL-9R) CD132 (γc)	*Mast cells, B cells, T cells, and tissue cells:* Survival and activation
Interleukin-11 (IL-11)	Bone marrow stromal cells	IL-11Rα CD130 (gp130)	Production of platelets
Interleukin-12 (IL-12): IL-12A (p35) IL-12B (p40)	Macrophages, DCs	CD212 (IL-12Rβ1) IL-12Rβ2	*T cells:* Th1 differentiation *NK cells and T cells:* IFN-γ synthesis, increased cytotoxic activity

Continued

Cytokine and Subunits	Principal Cell Source	Cytokine Receptor and Subunits[a]	Principal Cellular Targets and Biologic Effects
Interleukin-13 (IL-13)	CD4+ T cells (Th2), NKT cells, ILC2s, mast cells	CD213a1 (IL-13Rα1) CD213a2 (IL-13Rα2) CD132 (γc)	*B cells:* Isotype switching to IgE *Epithelial cells:* Increased mucus production *Macrophages:* Alternative activation
Interleukin-15 (IL-15)	Macrophages, other cell types	IL-15Rα CD122 (IL-2Rβ) CD132 (γc)	*NK cells:* Proliferation *T cells:* Survival and proliferation of memory CD8+ cells
Interleukin-21 (IL-21)	Th2 cells, Th17 cells, Tfh cells	CD360 (IL-21R) CD132 (γc)	*B cells:* Activation, proliferation, and differentiation in the germinal center reaction
Interleukin-23 (IL-23): IL-23A (p19) IL-12B (p40)	Macrophages, DCs	IL-23R CD212 (IL-12Rβ1)	*T cells:* Differentiation and expansion of Th17 cells
Interleukin-27 (IL-27): IL-27 (p28) EBI3 (IL-27B)	Macrophages, DCs	IL-27Rα CD130 (gp130)	*T cells:* Enhancement of Th1 differentiation; inhibition of Th17 differentiation *NK cells:* Activation, IFN-γ synthesis
Stem cell factor (c-KIT ligand)	Bone marrow stromal cells	CD117 (KIT)	*Pluripotent hematopoietic stem cells:* Induced maturation of all hematopoietic lineages
Granulocyte CSF (G-CSF, CSF3)	Macrophages, fibroblasts, endothelial cells	CD114 (CSF3R)	*Committed hematopoietic progenitors:* Maturation of granulocytes
Granulocyte-monocyte CSF (GM-CSF)	T cells, macrophages, endothelial cells, fibroblasts	CD116 (GM-CSFRα) CD131 (βc)	*Immature and committed progenitors, mature macrophages:* Induced maturation of granulocytes and monocytes, macrophage activation
Monocyte CSF (M-CSF, CSF1)	Macrophages, endothelial cells, bone marrow cells, fibroblasts	CD115 (CSF1R)	*Committed hematopoietic progenitors:* Maturation of monocytes
Thymic stromal lymphopoietin (TSLP)	Keratinocytes, bronchial epithelial cells, fibroblasts, smooth muscle cells, endothelial cells, mast cells, macrophages, granulocytes, and DCs	TSLP-receptor CD127 (IL-7R)	*DCs:* Activation *Eosinophils:* Activation *Mast cells:* Cytokine production *T cells:* Th2 differentiation
Type II Cytokine Family Members			
IFN-α (type I IFN; multiple proteins)	Plasmacytoid DCs, macrophages	IFNAR1 CD118 (IFNAR2)	*All cells:* Antiviral state, increased class I MHC expression *NK cells:* Activation
IFN-β (type I IFN)	Fibroblasts, plasmacytoid DCs	IFNAR1 CD118 (IFNAR2)	*All cells:* Antiviral state, increased class I MHC expression *NK cells:* Activation

Cytokine and Subunits	Principal Cell Source	Cytokine Receptor and Subunits[a]	Principal Cellular Targets and Biologic Effects
IFN-γ (type II IFN)	T cells (Th1, CD8+ T cells), NK cells, ILC1s	CD119 (IFNGR1) IFNGR2	*Macrophages:* Classical activation (increased microbicidal functions) *B cells:* Isotype switching to opsonizing and complement-fixing IgG subclasses (in mice, not humans) *T cells:* Th1 differentiation *Various cells:* Increased expression of class I and class II MHC molecules, increased antigen processing and presentation to T cells
Interleukin-10 (IL-10)	Macrophages, T cells (mainly regulatory T cells)	CD210 (IL-10Rα) IL-10Rβ	*Macrophages, DCs:* Inhibition of expression of IL-12, costimulators, and class II MHC
Interleukin-22 (IL-22)	Th17 cells, ILC3s	IL-22Rα1 or IL-22Rα2 IL-10Rβ2	*Epithelial cells:* Production of defensins, increased barrier function *Hepatocytes:* Survival
Interferon-λs (type III IFNs)	DCs	IFNLR1 (IL-28Rα) CD210B (IL-10Rβ2)	*Epithelial cells:* Antiviral state
Leukemia inhibitory factor (LIF)	Embryonic trophoectoderm, bone marrow stromal cells	CD118 (LIFR) CD130 (gp130)	*Stem cells:* Block in differentiation
Oncostatin M	Bone marrow stromal cells	OSMR CD130 (gp130)	*Endothelial cells:* Upregulation of cytokine and adhesion molecule expression *Intestinal stromal cells:* production of inflammatory cytokines, chemokines *Cancer cells:* Inhibition of proliferation
Tumor Necrosis Factor (TNF) Superfamily Cytokines[b]			
APRIL (CD256, TNFSF13)	T cells, DCs, monocytes, follicular DCs	TACI (TNFRSF13B) or BCMA (TNFRSF17)	B cells: Survival, proliferation
BAFF (CD257, TNFSF13B)	DCs, monocytes, follicular DCs, B cells	BAFF-R (TNFRSF13C) or TACI (TNFRSF13B) or BCMA (TNFRSF17)	*B cells:* Survival, proliferation
Tumor necrosis factor (TNF, also called TNF-α; TNFSF2)	Macrophages, NK cells, T cells	CD120a (TNFR1, TNFRSF1) or CD120b (TNFR2, TNFRSF2)	*Endothelial cells:* Activation (inflammation, coagulation) *Neutrophils:* Activation *Hypothalamus:* Fever *Muscle, fat:* Catabolism (cachexia)
Lymphotoxin-α (LTα, TNFSF1)	T cells, B cells	CD120a (TNFR1, TNFRSF1) or CD120b (TNFR2, TNFRSF2)	Same as TNF
Lymphotoxin-αβ (LTαβ, LTα1β2,)	T cells, NK cells, follicular B cells, lymphoid inducer cells	LTβR	*Lymphoid tissue stromal cells and follicular DCs:* Chemokine expression and lymphoid organogenesis
Interleukin (IL)-1 Family Cytokines			
Interleukin-1α (IL-1α)	Macrophages, DCs, fibroblasts, endothelial cells, keratinocytes, hepatocytes	CD121a (IL-1R1)IL-1RAP *or* CD121b (IL-1R2)	*Endothelial cells:* Activation (inflammation, coagulation) *Hypothalamus:* Fever

Continued

Cytokine and Subunits	Principal Cell Source	Cytokine Receptor and Subunits[a]	Principal Cellular Targets and Biologic Effects
Interleukin-1β (IL-1β)	Macrophages, DCs, fibroblasts, endothelial cells, keratinocyte; major type of biologically active IL-1	CD121a (IL-1R1)IL-1RAP *or* CD121b (IL-1R2)	*Endothelial cells:* Activation (inflammation, coagulation) *Hypothalamus:* Fever *Liver:* Synthesis of acute-phase proteins *T cells:* Th17 differentiation
IL-1 receptor antagonist (IL-1RA)	Macrophages	CD121a (IL-1R1) IL-1RAP	*Various cells:* Competitive antagonist of IL-1
Interleukin-18 (IL-18)	Monocytes, macrophages, DCs, Kupffer cells, keratinocytes, chondrocytes, synovial fibroblasts, osteoblasts	CD218a (IL-18Rα) CD218b (IL-18Rβ)	*NK cells and T cells:* IFN-γ synthesis *Monocytes:* Expression of GM-CSF, TNF, IL-1β *Neutrophils:* Activation, cytokine release
Interleukin-33 (IL-33)	Endothelial cells, smooth muscle cells, keratinocytes, fibroblasts	ST2 (IL-33R; IL1RL1) IL-1 receptor accessory protein (IL1RAP)	*T cells:* Th2 development *ILCs:* Activation of ILC2s
Interleukin (IL)-17 Family Cytokines			
Interleukin-17A (IL-17A) Interleukin-17F (IL-17F)	CD4+ T cells (Th17), ILC3s	CD217 (IL-17RA) IL-17RC	*Epithelial cells, macrophages and other cell types:* Increased chemokine and cytokine production; GM-CSF and G-CSF production
Interleukin-25 (IL-25; IL-17E)	T cells, mast cells, eosinophils, macrophages, mucosal epithelial cells	IL-17RB	*T cells, ILC2s, and various other cell types:* Expression of IL-4, IL-5, IL-13
Other Cytokines			
Transforming growth factor-β (TGF-β)	T cells (mainly Tregs), macrophages, other cell types	TGF-β R1 TGF-β R2 TGF-β R3	*T cells:* Inhibition of proliferation and effector functions; differentiation of Th17 and Treg *B cells:* Inhibition of proliferation; IgA production *Macrophages:* Inhibition of activation; stimulation of angiogenic factors *Fibroblasts:* Increased collagen synthesis

APRIL, A proliferation-inducing ligand; *BAFF,* B cell–activating factor belonging to the TNF family; *BCMA,* B cell maturation protein; *CSF,* colony-stimulating factor; *DC,* dendritic cell; *IFN,* interferon; *IgE,* immunoglobulin E; *ILC,* innate lymphoid cell; *MHC,* major histocompatibility complex; *NK* cell, natural killer cell; *NKT* cell, natural killer T cell; *OSMR,* oncostatin M receptor; *RANK,* receptor activator for nuclear factor κB ligand; *RANKL,* RANK ligand; *TACI,* transmembrane activator and calcium modulator and cyclophilin ligand interactor; *Tfh,* T follicular helper cell; *Th,* helper T cell; *TNF,* tumor necrosis factor; *TNFSF,* TNF superfamily; *TNFRSF,* TNF receptor superfamily.

[a]Most cytokine receptors are dimers or trimers composed of different polypeptide chains, some of which are shared between receptors for different cytokines. The set of polypeptides that compose a functional receptor (cytokine binding plus signaling) for each cytokine is listed. The functions of each subunit polypeptide are not listed.

[b]All TNF superfamily (TNFSF) members are expressed as cell surface transmembrane proteins, but only those that are active as proteolytically released soluble cytokines are listed in the table. Other TNFSF members that function predominantly in the membrane-bound form and are not, strictly speaking, cytokines are not listed in the table. These membrane-bound proteins and the TNFRSF receptors they bind to include OX40L (CD252, TNFSF4):OX40 (CD134, TNFRSF4):CD40L (CD154, TNFSF5); CD40 (TNFRSF5); FASL (CD178, TNFSF6):FAS (CD95, TNFRSF6); CD70 (TNFSF7):CD27 (TNFRSF27); CD153 (TNFSF8):CD30 (TNFRSF8); TRAIL (CD253, TNFSF10):TRAIL-R (TNFRSF10A-D); RANKL (TNFSF11):RANK (TNFRSF11); TWEAK (CD257, TNFSF12):TWEAKR (CD266, TNFRSF12); LIGHT (CD258, TNFSF14):HVEM (TNFRSF14); GITRL (TNFSF18):GITR (CD357TNFRSF18); 4-IBBL:4-IBB (CD137).

پیوست III

تکنیک‌های آزمایشگاهی رایج در ایمونولوژی

بسیاری از تکنیکهای آزمایشگاهی که کاربرد تحقیقاتی و بالینی دارند، با استفاده از آنتی‌بادیها پایه گذاری شده‌اند. علاوه بر این، بیشتر تکنیکهای بیولوژی مولکولی نوین، اطلاعات با ارزشی دربارهٔ سیستم ایمنی فراهم نموده‌اند و هم اکنون برای بررسی ویژگی‌های بیماری‌های ایمونولوژیک با اهداف تشخیصی نیز مورد استفاده قرار می‌گیرند. ما این تکنیک‌ها را در اغلب قسمتهای کتاب ذکر کرده‌ایم. در این پیوست، اصول اساسی تعدادی از روشهای آزمایشگاهی رایج درایمونولوژی را شرح خواهیم داد. به علاوه، ما به اختصار بیان می‌کنیم که چگونه پاسخ‌های لنفوسیت‌های B و T در آزمایشگاه، مطالعه می‌شوند. جزئیات مربوط به نحوهٔ انجام سنجش‌های مختلف در دستورالعمل‌های آزمایشگاهی و مقالات پژوهشی یافت می‌شوند.

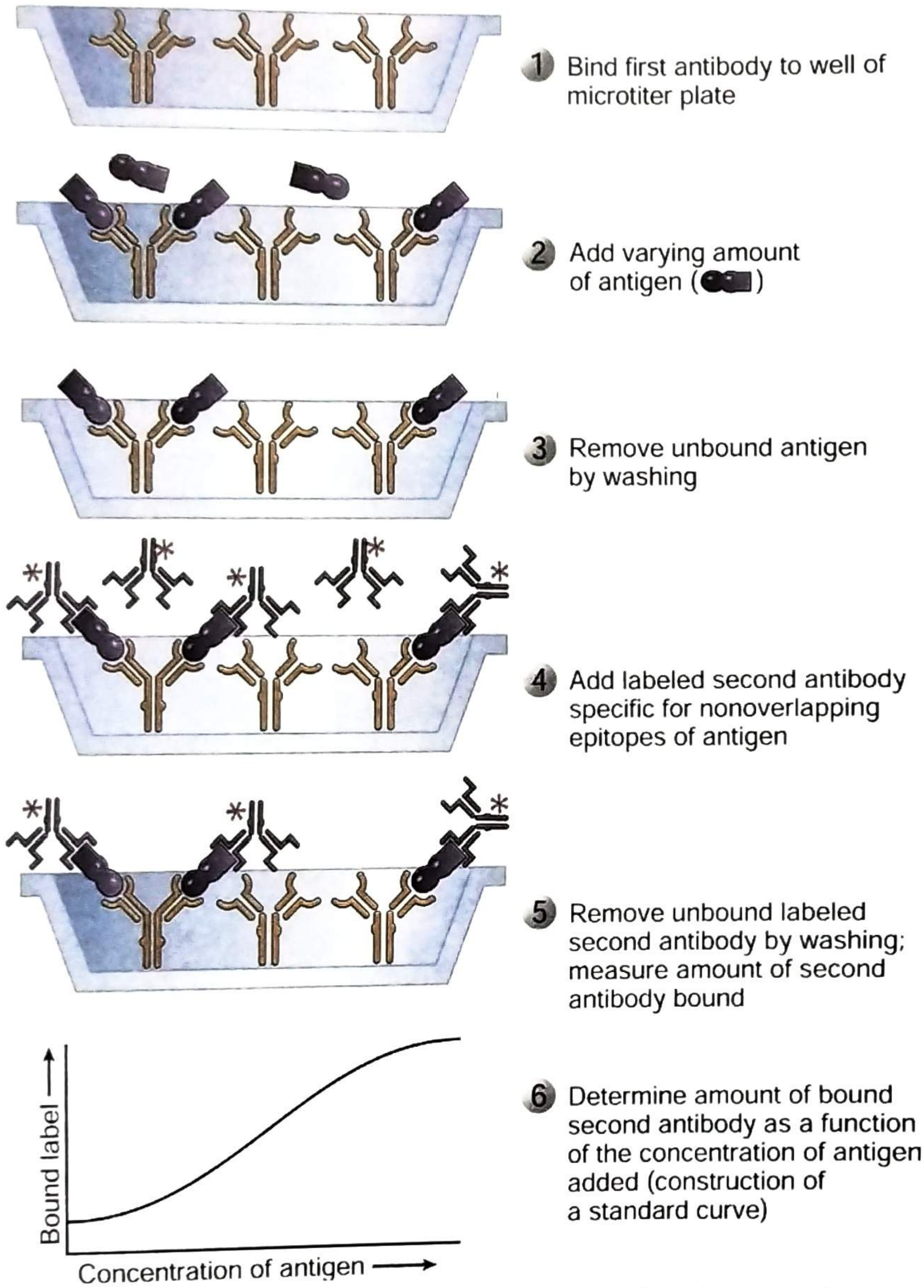
روشهای آزمایشگاهی با استفاده از آنتی‌بادیها

ویژگی بسیار زیاد آنتی‌بادیها برای آنتی‌ژنهای خاص سبب

شده است تا آنها عوامل با ارزشی برای تشخیص، تخلیص و تعیین مقدار آنتی‌ژنها به شمار آیند. چون آنتی‌بادیها عملاً می‌توانند علیه هر نوع ماکرومولکول و مادهٔ شیمیایی کوچک تولید شوند، بنابراین تکنیکهایی که براساس آنتی‌بادیها طراحی شده‌اند، می‌توانند برای مطالعهٔ هر نوع مولکول در حالت محلول یا بر سطح سلولها بکار روند. روش تولید آنتی‌بادیهای مونوکلونال (فصل ۵ را مشاهده نمایید) توانایی ما را در تولید آنتی‌بادی با تقریباً هر نوع ویژگی مورد نظر، تا حدود زیادی افزایش داده است. از نظر تاریخی بسیاری از کاربردهای آنتی‌بادی به توانایی آنتی‌بادی و آنتی‌ژن اختصاصی در تشکیل کمپلکسهای ایمنی بزرگ در محلول یا در ژل بستگی دارد که می‌توان آنها را با روشهای نوری مختلف تشخیص داد. این روشها در مطالعات اولیه اهمیت زیادی داشتند ولی امروزه به وسیلهٔ روشهای ساده‌تری که متکی بر آنتی‌بادیها یا آنتی‌ژنهای ثابت‌شده (immobilized) هستند، جایگزین شده‌اند.

تعیین مقدار آنتی‌ژن با روشهای ایمونواسی

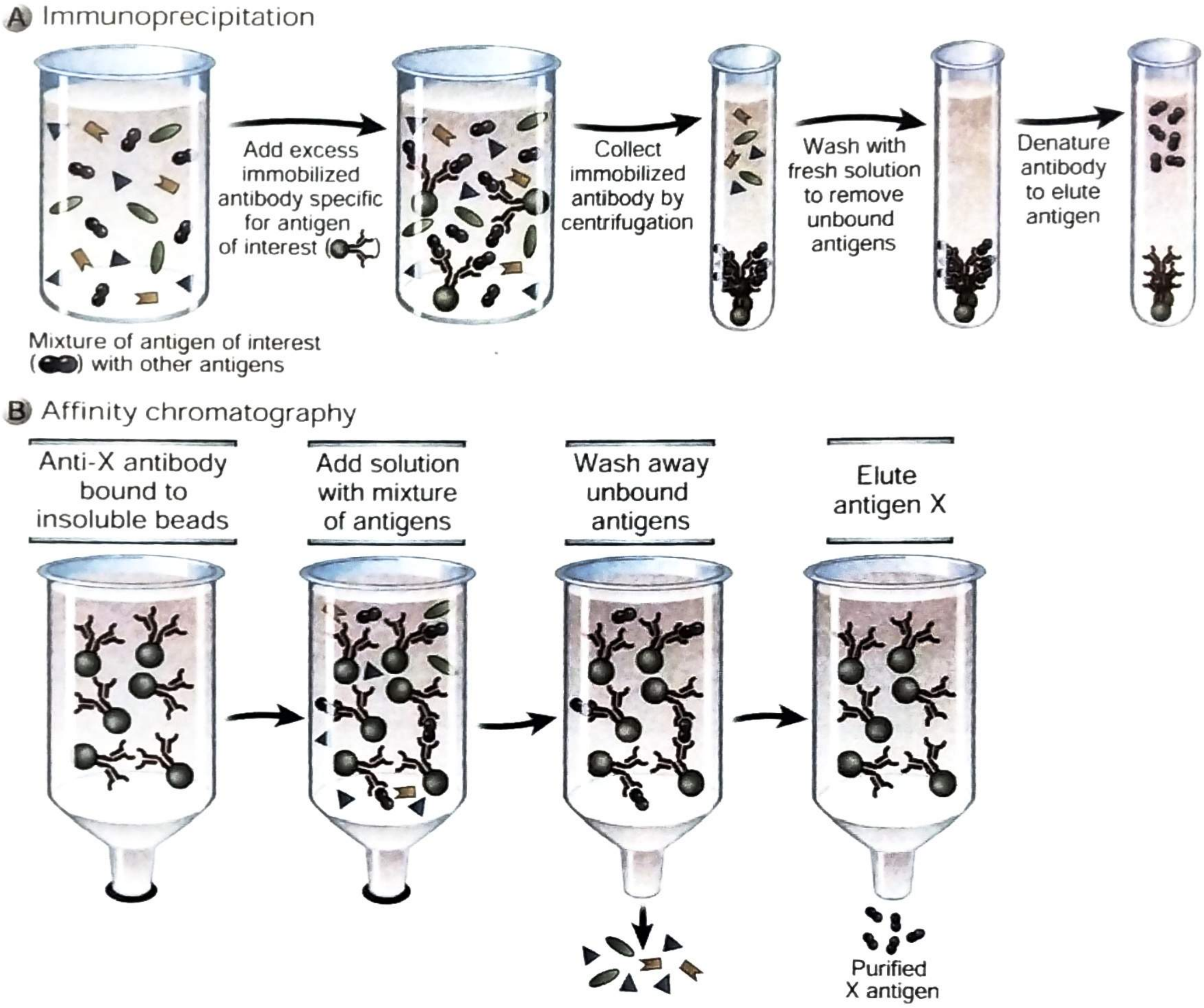
روشهای ایمونولوژیک برای تعیین غلظت آنتی‌ژن دارای حساسیت و ویژگی بالایی بوده و به عنوان روشهای استاندارد در کارهای تحقیقاتی و بالینی بکار می‌روند. روشهای ایمونوشیمیایی جدید برای تعیین مقدار کمّی، براساس داشتن آنتی‌ژن یا آنتی‌بادی خالصی استوار هستند که جهت اندازه‌گیری مقدار آنها از یک مولکول نشانگر (indicator) یا Lable استفاده می‌شود. اگر همانطوری که نخستین بار Rosalyn Yalow و همکارانش انجام داده‌اند، مولکول آنتی‌ژن یا آنتی‌بادیِ با یک رادیوایزوتوپ نشاندار شود، برای تعیین مقدار آن ماده می‌توان توسط یک دستگاه، وقایع زوال رادیواکتیو را سنجید که این روش اندازه‌گیری به نام **رادیوایمونواسی** (radioimmunoassay [RIA]) نامیده می‌شود. در روشی که امروزه رایج‌تر است، آنتی‌ژن یا آنتی‌بادی به طور کووالان به یک آنزیم متصل می‌شوند و برای تعیین مقدار آن میزان تبدیل سوبسترای بی‌رنگ به یک فرآوردهٔ رنگی توسط آنزیم را به وسیلهٔ اسپکتروفتومتر اندازه‌گیری می‌کنند؛ این روش را enzyme-linked immunosorbent assay **(ELISA)** می‌نامند. انواع گوناگونی از روشهای RIA و ELISA وجود دارند که رایج‌ترین آنها روش ساندویچ (sandwich assay) می‌باشد (شکل A.۱). در روش ساندویچ از دو نوع آنتی‌بادی مختلف استفاده می‌شود که اپی‌توپ‌های متفاوتی را بر سطح آنتی‌ژنی که غلظت آن باید اندازه‌گیری شود، شناسایی می‌کنند. مقدار ثابتی از یک آنتی‌بادی به محیط جامدی نظیر حفرات پلیت میکروتیتر پلاستیکی متصل می‌شود. محلولهای مورد آزمایش حاوی غلظتهای نامشخصی از آنتی‌ژن یا یکسری از محلولهای استاندارد با غلظتهای مشخصی از آنتی‌ژن به حفرات اضافه شده و فرصت داده می‌شود تا اتصال صورت گیرد. آنتی‌ژن متصل‌نشده را با عمل شستشو خارج کرده و به آنتی‌بادی دوم، که با آنزیم، مادهٔ رادیواکتیو و یا به صورت فتوشیمیایی نشاندار شده است، فرصت اتصال داده می‌شود. آنتی‌ژن به عنوان یک پل عمل می‌کند، هرچه مقدار آنتی‌ژن در محلولهای مورد آزمایش یا استاندارد بیشتر باشد میزان اتصال آنتی‌بادی دوم (که با آنزیم یا مادهٔ رادیواکتیو نشاندار شده است) نیز بیشتر خواهد بود. نتایج حاصل از محلولهای استاندارد جهت رسم منحنی اتصالی برای آنتی‌بادی دوم مورد استفاده قرار می‌گیرند که حاصل اثر غلظت آنتی‌ژن بوده و با توجه به آن می‌توان مقدار آنتی‌ژن را در محلولهای مورد آزمایش به دست آورد. اگر این آزمایش با دو نوع آنتی‌بادی مونوکلونال انجام گیرد، لازم است که این آنتی‌بادیها، شاخص‌های بدون همپوشانی (non-overlapping) آنتی‌ژن را مورد شناسایی قرار دهند؛ وگرنه آنتی‌بادی دوم نمی‌تواند متصل شود. بسیاری از تست‌های انجام‌پذیر بر بالین بیمار و تست‌های خانگی منطبق بر روش الایزای ساندویچ می‌باشند که در این تست‌ها محصولات رنگی تولید شده به کمک آنزیم، به وسیلهٔ اسپکتروفتومترهای قابل حمل مشخص می‌گردند. در اکثر تست‌های خانگی از جمله تست‌های بارداری، از تکنولوژی جریان جانبی استفاده می‌شود. نمونه مورد نظر، به عنوان مثال یک قطره ادرار، به یک انتهای ماتریکس اضافه شده، به صورت خطی منتشر می‌گردد و در ابتدا با آنتی‌بادی اختصاصی آنالیت که از قبل متصل و با یک ذره (bead) و یا ماده شیمیایی رنگی نشان‌دار شده است، مواجه می‌گردد. سپس کمپلکس‌های حاوی آنتی‌بادی نشاندار و آنالیت اتصال یافته، پیشروی می‌کنند تا به واسطه یک آنتی‌بادی ثانویه که اختصاصی آنالیت می‌باشد بی‌حرکت شده و یک خط رنگی که نشان‌دهنده یک



شکل ۱ـA. ELISA یا RIA به روش ساندویچ. مقدار مشخصی از یک آنتی‌بادی ثابت‌شده برای به دام انداختن به آنتی‌ژن به کار می‌رود. هرچه غلظت آنتی‌ژن بیشتر باشد، اتصال آنتی‌بادی نشاندار دوم، که یک شاخص بدون همپوشانی را بر روی آنتی‌ژن شناسایی می‌کند، افزایش می‌یابد و به این ترتیب امکان تعیین مقدار کمّی آنتی‌ژن فراهم می‌گردد.

تست مثبت است، تشکیل می‌شود. نوع دیگری از این تکنولوژی، تست رقابتی است که در آن، آنالیت موجود در نمونه با آنالیتی که از قبل اضافه شده است رقابت می‌کند و عدم تشکیل خط رنگی نشان‌دهنده یک نتیجه مثبت است.

در یک نوع از روش‌های سنجش اتصال ایمنی (immunobinding assays) که از نظر بالینی حائز اهمیت است، نمونه‌های (مورد آزمایش) بیماران از نظر وجود آنتی‌بادی‌های اختصاصی علیه آنتی‌ژن میکروبی خاص (مانند آنتی‌بادیهای واکنش‌گر با پروتئینهای حاصل از ویروس نقص ایمنی انسان [HIV] یا ویروس هپاتیت B)



شکل ۲–A. جداسازی آنتی‌ژن با روش رسوب ایمنی یا کروماتوگرافی براساس میل پیوندی. A) با اضافه کردن آنتی‌بادی‌های اختصاصی یک آنتی‌ژن که به ذرات نامحلول متصل شده‌اند، می‌توان آنتی‌ژن مورد نظر را از میان مخلوطی از آنتی‌ژنهای موجود در سرم یا دیگر محلولها خالص نمود. آنتی‌ژنهای متصل نشده در اثر شستشو خارج می‌شوند و می‌توان آنتی‌ژن مورد نظر را با تغییر pH یا قدرت یونی محلول و در نتیجه پائین‌آوردن افینیتی کمپلکس آنتی‌ژن–آنتی‌بادی، جدا نمود. از روش رسوب ایمنی می‌توان جهت خالص‌سازی، تعیین مقدار کمّی یا شناسایی یک آنتی‌ژن استفاده کرد. آنتی‌ژنهایی که با روش رسوب ایمنی خالص می‌شوند، اغلب با الکتروفورز در ژل پلی‌آکریل آمید همراه با SDS مورد بررسی قرار می‌گیرند. **B**) اساس کروماتوگرافی میل پیوندی مشابه رسوب ایمنی است. اما در این روش آنتی‌بادیها بر سطح ذرات یا ماتریکس غیر محلول متصل شده و معمولاً در داخل یک ستون، متراکم می‌شوند. این روش اغلب برای جدا کردن آنتی‌ژنهای محلول(نشان داده شده) یا آنتی‌بادیهای اختصاصی برای آنتی‌ژنهای بی‌حرکت (ثابت شده) استفاده می‌شود.

مورد آزمایش قرار می‌گیرند تا وجود عفونت مشخص گردد. در این مورد مقدار اشباعی از آنتی‌ژن را به حفراتی از پلیت که آنتی‌بادی به آن متصل شده است، اضافه می‌کنند یا آنتی‌ژن مستقیماً به پلیت چسبانده می‌شود و سپس رقتهای متوالی از سرم بیمار به آن حفرات افزوده می‌شود. برای تشخیص میزان آنتی‌بادی بیمار که به آنتی‌ژن ثابت‌شده، اتصال یافته است از آنتی‌بادی علیه ایمونوگلبولین (Ig) انسانی (second anti human Ig antibody) که با آنزیم نشاندار شده است، استفاده می‌کنند.

شناسایی و تخلیص پروتئینها

از آنتی‌بادیها می‌توان برای شناسایی و تعیین هویت پروتئینها و تخلیص پروتئین‌های اختصاصی از یک مخلوط پروتئینی استفاده کرد. دو روش رایج برای شناسایی و خالص‌سازی پروتئینها، رسوب ایمنی (immunoprecipitation) و کروماتوگرافی براساس میل پیوندی ایمنی (immuno-affinity chromatography) می‌باشند. وسترن بلاتینگ (western blotting) تکنیک متداولی برای نشان‌دادن حضور و اندازهٔ (size) یک پروتئین در یک نمونهٔ بیولوژیک است.

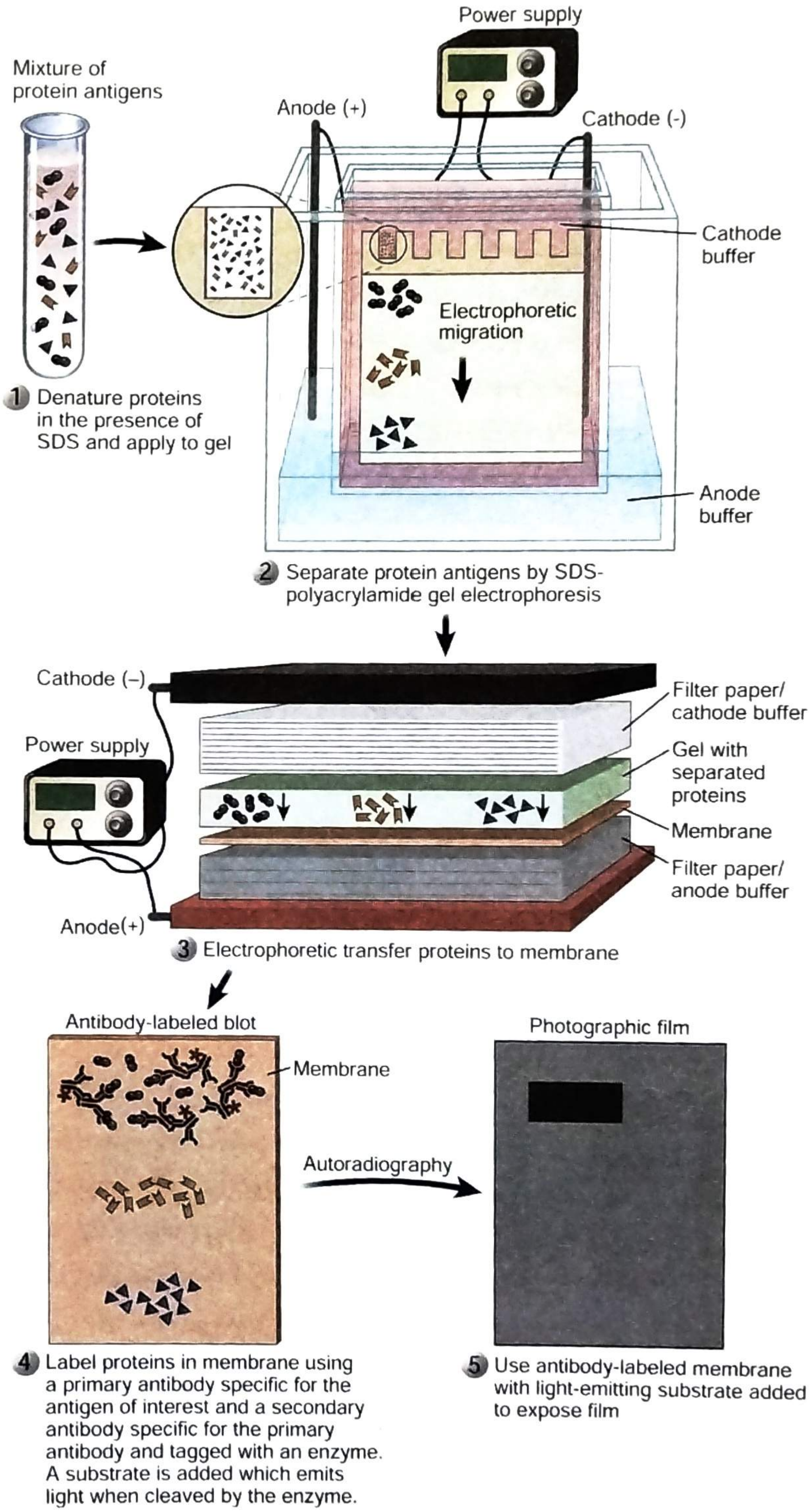
رسوب ایمنی و کروماتوگرافی بر اساس میل پیوندی ایمنی

رسوب ایمنی تکنیکی است که در آن یک آنتی‌بادی اختصاصی یک آنتی‌ژن پروتئینی در مخلوطی از پروتئین‌ها، جهت شناسایی این آنتی‌ژن خاص استفاده می‌شود (شکل A-۲A). به طور معمول آنتی‌بادی را به مخلوطی از پروتئین‌ها اضافه می‌کنند (معمولاً لیزات تهیه شده با دترجنت از سلول‌های خاص) و پروتئین A استافیلوکوک یا پروتئین G که به صورت کووالانت به ذرات آگارز متصل شده‌اند به این مخلوط اضافه می‌شود. بخش‌های Fab آنتی‌بادی به پروتئین هدف متصل شده و بخش Fc آن توسط پروتئین A یا G موجود روی ذرات به دام می‌افتد. پروتئین‌های ناخواسته که به آنتی‌بادی متصل نشده‌اند با شستشوی ذرات (اضافه کردن مکرر دترجنت و سانتریفیوژ کردن) حذف می‌شوند. از سوی دیگر، ذرات سوپرپارامغناطیس کوت شده با پروتئین A یا G می‌توانند بجای ذرات آگارز مورد استفاده قرار گیرند و بعد از اضافه‌شدن به مخلوط پروتئینی، این ذرات می‌توانند به واسطه آهنرباهای قوی جدا گردند. پروتئین اختصاصی که توسط آنتی‌بادی شناسایی شده و به آن متصل گردیده است، را می‌توان از ذرات مغناطیسی و یا آگارز شست و شو داد و با استفاده از یک ماده دناتوره کننده قوی (مانند سدیم دودسیل سولفات) از آنتی‌بادی‌ها تفکیک کرد؛ سپس پروتئین‌ها را توسط الکتروفورز در ژل پلی‌آکریل آمید همراه با سدیم دودسیل سولفات (SDS-PAGE) از هم جدا کرد. پروتئین‌ها را می‌توان پس از الکتروفورز با رنگ‌آمیزی ژل پلی‌آکریل آمید با یک رنگ پروتئینی یا به وسیلهٔ وسترن بلات (در ادامه خواهد آمد) تشخیص داد. اگر مخلوط اولیه حاوی پروتئین‌های نشان‌دار شده با ماده رادیواکتیو باشد، پروتئین‌های اختصاصی را که با آنتی‌بادی و به روش ایمونوپرسیپیتاسیون توسط رسب داده شده‌اند، می‌توان با اتوفلوروگرافی یا اتورادیوگرافی مشخص کرد، به این ترتیب که باندهای پروتئینی روی فیلم اشعه X قرار داده شده بر روی ژل خشک شده SDS- پلی‌اکریل آمید که حاوی پروتئین‌های تفکیک شده می‌باشد، ظاهر می‌شوند.

ایمونوافینیتی کروماتوگرافی، نوعی از کروماتوگرافی میل پیوندی، یک روش خالص‌سازی است که در آن از آنتی‌بادی‌های چسبیده به یک فاز نامحلول، برای خالص‌سازی آنتی‌ژن‌ها از یک محلول استفاده می‌شود (شکل A-۲B). آنتی‌بادی‌های اختصاصی آنتی‌ژن مورد نظر را با اتصال کووالانت، به یک نگاهدارندهٔ جامد (solid support) نظیر ذرات آگارز فشرده شده در یک ستون متصل می‌کنند. مخلوط پیچیده‌ای از آنتی‌ژنها از بین ذرات عبور داده می‌شوند تا امکان اتصال آنتی‌ژن به آنتی‌بادی شناسایی کننده آن فراهم گردد. مولکولهای اتصال‌نیافته را با عمل شستشو خارج می‌کنند و برای جداکردن آنتی‌ژن اتصال‌یافته، pH را تغییر می‌دهند یا آن را با غلظت بالای نمک یا سایر شرایط شکننده پیوندهای هیدروژنی که قادر به شکستن اتصالات آنتی‌ژن ـ آنتی‌بادی می‌باشد، مجاور می‌کنند. از همین روش می‌توان برای خالص‌سازی آنتی‌بادیها از مایع روئی کشت یا مایعات طبیعی نظیر سرم استفاده کرد که در این حالت ابتدا آنتی‌ژن را به ذرات (beads) متصل می‌کنند و سپس مایع روئی یا سرم را از بین ذرات عبور می‌دهند. هویت پروتئین تخلیص شده را می‌توان با استفاده از اسپکترومتری جرمی به طور قطعی مشخص کرد. این رویکرد جهت شناسایی قطعی آنتی‌ژن‌های اختصاصی مورد استفاده قرار می‌گیرد. علاوه بر این، رسوب ایمنی به همراه اسپکترومتری جرمی می‌تواند همه پروتئین‌هایی که با پروتئین شناسایی شده توسط آنتی‌بادی اختصاصی، کمپلکس تشکیل داده‌اند را به طور دقیق شناسایی کند.

وسترن بلاتینگ

وسترن بلاتینگ (شکل A-۳) برای تشخیص و نیز تعیین مقدار نسبی و وزن مولکولی یک پروتئین در مخلوطی از



شکل ۳-A. تشخیص آنتی‌ژنها با روش وسترن بلاتینگ. آنتی‌ژن‌های پروتئینی که با روش الکتروفورز در ژل پلی‌آکریل آمید همراه با سدیم دودسیل سولفات (SDS-PAGE) جدا گردیده و به یک غشاء منتقل شده‌اند را می‌توان با آنتی‌بادیهایی تشخیص داد که خودشان در واقع با آنتی‌بادی‌های ثانویه کونژوگه با یک آنزیم مانند (horseradish peroxidease [HRP]) یا یک فلورکروم آشکار می‌شوند.

پروتئینها یا سایر مولکولها بکار می‌رود. ابتدا جداسازی آنالیتیکی که معمولاً به وسیله SDS-PAGE است، بر روی مخلوط انجام می‌گیرد تا آنکه پروتئینهای مختلف براساس وزن مولکولی خود در ژل قرار گیرند. سپس پروتئینهایی که به طور مرتب جدا شده‌اند و به وسیلهٔ الکتروفورز از ژل جداکننده پلی‌آکریل آمید به یک غشاء نگاهدارنده منتقل می‌شوند، به طوری که غشاء یک کپی از ماکرومولکولهایی را که به طور مرتب روی ژل جدا شده‌اند، دریافت می‌کند. در جریان روند انتقال، SDS از پروتئین جدا می‌شود و معمولاً پروتئین بر اثر تاخوردگی مجدد، دوباره شاخص‌های آنتی‌ژنی طبیعی خود را باز می‌یابد. سپس می‌توان موقعیت آنتی‌ژن پروتئینی موجود بر روی غشاء را با استفاده از اتصال آنتی‌بادی نشاندار نشده که برای آن پروتئین ویژگی دارد، (آنتی‌بادی اولیه) و به دنبال آن آنتی‌بادی ثانویه نشان‌دار علیه آنتی‌بادی اولیه تعیین کرد. این روش اطلاعاتی در مورد سایز و مقدار نسبی آنتی‌ژن (که با استفاده از اسکن کمی، می‌تواند دقیق و تکرارپذیر باشد) فراهم می‌کند. به طور کلی پروب‌های آنتی‌بادی ثانویه با آنزیم‌هایی نشان‌دار شده‌اند که سیگنال‌های کمی لومینسانس تولید می‌کنند و اثری روی فیلم عکس‌برداری ایجاد می‌کنند. رنگ‌های فلوروفور نزدیک مادون قرمز را نیز می‌توان برای نشان‌دارکردن آنتی‌بادی‌ها به کار برد و نوری که با تحریک‌کردن آنها ساطع می‌شود، مقادیر آنتی‌ژن را دقیق‌تر از روش آنتی‌بادی‌های ثانویه متصل به آنزیم تعیین می‌کنند. برای افزایش‌دادن حساسیت و ویژگی این روش، می‌توان برای آغاز کار از پروتئینهایی که با روش رسوب ایمنی جدا شده‌اند بجای مخلوط‌های پروتئینی دست‌نخورده استفاده کرد. این تکنیک متوالی، مخصوصاً برای تشخیص واکنشهای متقابل پروتئین ـ پروتئین بسیار سودمند است. برای مثال اتصال فیزیکی دو پروتئین مختلف بر سطح یک لنفوسیت را می‌توان با رسوب ایمنی عصاره غشاء از طریق استفاده از یک آنتی‌بادی اختصاصی علیه یکی از پروتئین‌ها و جستجوی پروتئین دیگر که در اثر رسوب ایمنی بهمراه پروتئین اول رسوب کرده است، ارزیابی کرد. برای این منظور، وسترن‌بلات حاصل از رسوب ایمنی را در معرض آنتی‌بادی نشاندار ضدپروتئین دوم قرار می‌دهند.

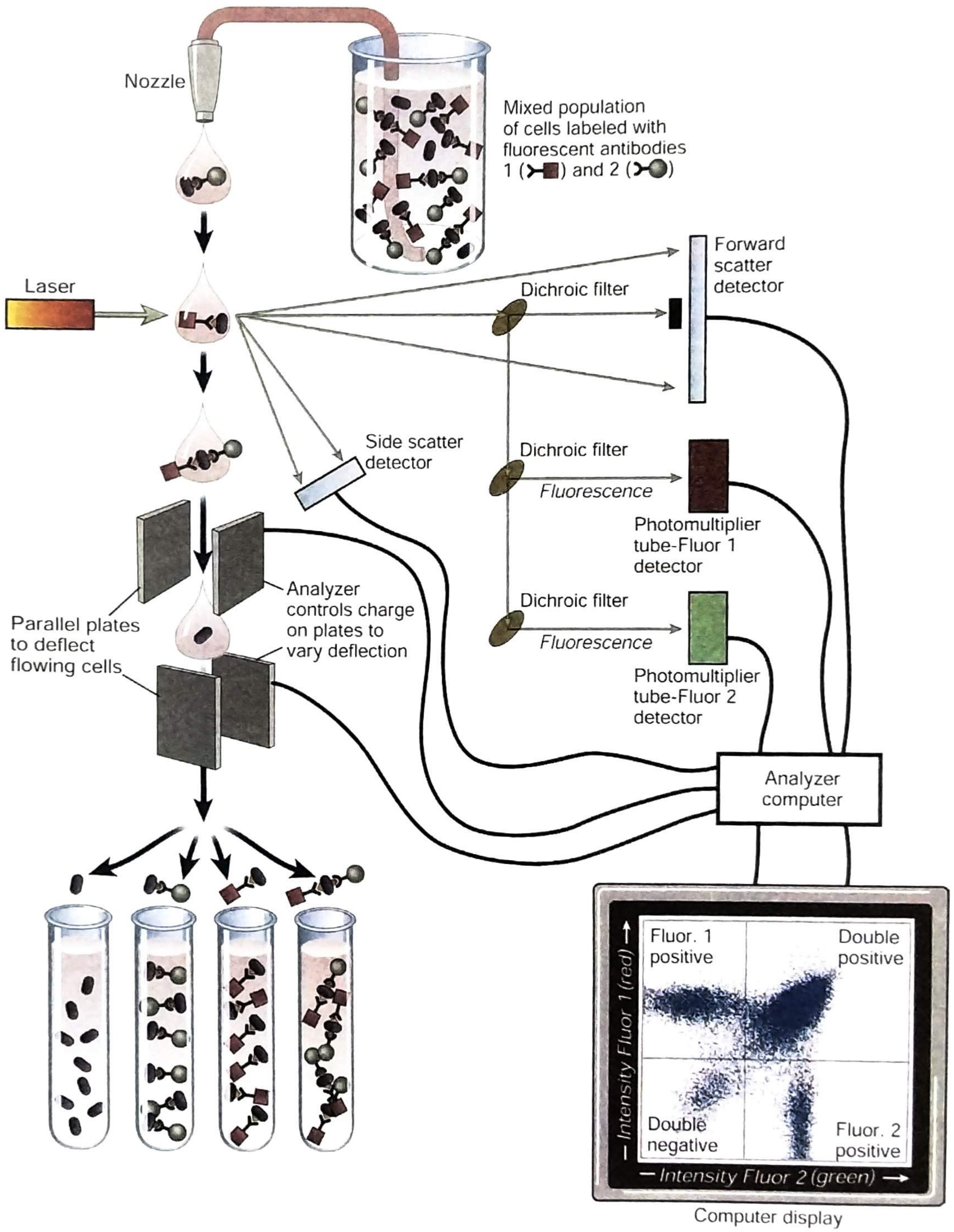
شوخی یک بیوشیمیست باعث شده است تا تکنیک مربوط به انتقال‌دادن پروتئینها از ژل به غشاء وسترن‌بلاتینگ نامیده شود. ساترن (Southern) نام خانوادگی دانشمندی است که برای اولین بار لکه‌های DNA را از ژل جداکننده به یک غشاء انتقال داد و از آن به بعد، این روش ساترن بلاتینگ (Southern blotting) نامیده شد. به همین ترتیب، نورترن بلاتینگ (Northern blotting) به تکنیک مربوط به انتقال RNA از ژل به غشاء و وسترن بلاتینگ به انتقال پروتئین از ژل به غشاء اطلاق شده است.

نشاندارکردن و تشخیص آنتی‌ژنها در سلولها و بافتها

آنتی‌بادیهایی که برای آنتی‌ژنهای موجود بر سطح یا در درون انواع خاصی از سلولها ویژگی دارند، معمولاً برای تعیین هویت این سلولها در بافتها یا سوسپانسیونهای سلولی و نیز برای جداسازی آنها از مخلوط جمعیتهای سلولی بکار می‌روند. در این روشها، می‌توان آنتی‌بادی را با مادهٔ رادیواکتیو، آنزیم و یا رایج‌تر از همه با مادهٔ فلورسانس نشاندار کرد و از یک سیستم تشخیصی برای تعیین آنتی‌بادی اتصال یافته، استفاده نمود. از آنتی‌بادی‌های متصل به ذرات مغناطیسی (magnetic beads) می‌توان برای جداسازی فیزیکی سلول‌هایی که آنتی‌ژن‌های خاصی را بارز می‌کنند، استفاده کرد.

فلوسیتومتری

رده، مرحلهٔ بلوغ یا وضعیت فعالیت یک سلول را اغلب می‌توان با بررسی بروز مولکولهای مختلف بر سطح سلولها یا در درون آنها تشخیص داد. برای انجام این تکنیک، سلولها را با پروب‌های نشاندار شده با مواد فلورسانس که برای آن مولکولها ویژگی دارند، رنگ می‌کنند و میزان فلورسانس منتشره از سلول را اندازه می‌گیرند (شکل ۴-A). فلوسیتومتر (flow cytometer) یک دستگاه پیشرفته است که می‌تواند فلورسانس را در هر یک از سلولها در یک سوسپانسیون شناسایی نماید و در نتیجه تعداد سلولهای بروزدهندهٔ مولکولی را که پروب فلورسانس به آن اتصال یافته است، و نیز میزان بروز مولکول در هر سلول را تعیین نمود. سوسپانسیون‌های سلولی را با پروبهای نشاندار شده با مواد فلورسانس انکوبه می‌کنند و میزان پروب اتصال یافته به هر یک از سلولهای جمعیت را با عبور پیاپی سلولها از درون یک فلوریمتر (fluorimeter) (یک سلول در هر لحظه) با منبع نور



شکل ۴-A. اصول فلوسیتومتری و تفکیک سلولهای فعال‌شده با فلورسانس. با برخورد پرتو لیزر با طول موج مشخص، نوری که از نمونه ساطع می‌شود، از نظر پراکنش جانبی و مقابل آنالیز می‌گردد و همچنین نور فلورسنت در دو طول موج یا بیشتر، که به فلوروکروم‌های متصل‌شده به آنتی‌بادی‌ها بستگی دارد، سنجیده می‌شود. در این شکل، جداشدن براساس دو نوع مارکر آنتی‌ژنی می‌باشد (تفکیک دورنگی [two-color sorting]). دستگاه‌های جدید به طور معمول جمعیتهای سلولی را براساس سه یا تعداد بیشتری از پروب‌های رنگی مختلف، آنالیز و تفکیک می‌کنند.

لیزری محاسبه می‌نمایند. برای مقایسهٔ مقادیر نسبی یک مولکول خاص در جمعیتهای سلولی مختلف می‌توان هر جمعیت را با پروب یکسانی رنگ کرد و مقدار فلورسانس منتشره را اندازه‌گیری نمود. در آماده‌سازی برای بررسی‌های فلوسیتومتری، سوسپانسیون‌های سلولی با پروب‌های فلورسانس مورد نظر رنگ‌آمیزی می‌شوند. معمولاً این پروب‌ها، آنتی‌بادیهای نشاندار با مواد فلوروکروم هستند که برای یک مولکول سطحی سلول ویژگی دارند. از طرف دیگر، برای رنگ‌آمیزی مولکولهای سیتوپلاسمی باید نفوذپذیری سلولها را به طور گذرا افزایش داد تا آنتی‌بادیهای نشاندار بتوانند از طریق غشای پلاسمایی وارد سلول شوند. علاوه بر آنتی‌بادیها، نشانگرهای فلورسانس مختلف برای غلظتهای یونی درون سیتوپلاسمی و قدرت اکسیداسیون ـ احیاء نیز می‌توانند با فلوسیتومتری تشخیص داده شوند. با بررسی فلوسیتومتری سلول‌هائی که با پروب‌های فلورسانس اتصال یابنده به DNA نظیر پروپیدیوم ایوداید (propidium iodide) رنگ‌آمیزی شده‌اند، می‌توان مطالعاتی در زمینهٔ چرخهٔ سلولی انجام داد. سلول‌های آپوپتوتیک را می‌توان با بکارگیری پروب‌های فلورسانس نظیر آنکسین V (Annexin V) شناسایی کرد. این پروب‌ها به فسفولیپیدهایی متصل می‌شوند که به طور غیرطبیعی بر سطح سلول‌های مرده بروز می‌کنند. دستگاههای فلوسیتومتر جدید به شکل معمول، تا ۳۰ نشانگر (label) فلورسانس رنگی مختلف راکه هر یک به یک آنتی‌بادی یا پروب متفاوت متصل شده‌اند، شناسایی می‌نمایند. این تکنیک امکان می‌دهد تا بروز تعداد زیادی ترکیبات مولکولی مختلف توسط یک سلول، به طور همزمان مورد بررسی قرار گیرد. دستگاه فلوسیتومتر علاوه بر تشخیص سیگنالهای فلورسنت خصوصیات سلولها را از نظر پراکنش نوری جانبی و مقابل (side & forward light scattering) که به ترتیب بیانگر پیچیدگی درونی و اندازه سلول‌هاست، ارزیابی می‌کند. این اطلاعات غالباً برای تشخیص انواع مختلف سلولها کاربرد دارند. بعنوان مثال نوتروفیل‌ها بخاطر دارا بودن گرانولهای سیتوپلاسمی در مقایسه با لنفوسیتها، پراکنش جانبی (side scatter) بیشتری ایجاد می‌کنند و مونوسیت‌ها به خاطر اندازه‌شان، پراکنش مقابل (forward scatter) بیشتری دارند. پراکنش نوری و داده‌های فلورسانس که به وسیله فلوسیتومتر به دست آمده‌اند، توسط نرم‌افزارهای اختصاصی آنالیز می‌شوند تا زیرمجموعه‌هایی از سلول‌ها که ترکیبات متفاوتی از مولکول‌ها را بروز می‌دهند و نیز، مقدار نسبی هر مولکول موجود درون و یا روی هر سلول را تعیین کرد.

یک تکنولوژی بر مبنای آنتی‌بادی که اخیراً توسعه یافته است، سایتومتری جرمی (mass cytometry) نامیده می‌شود. در این تکنولوژی جریان تک سلول از دستگاه فلوسیتومتر با طیف‌سنجی جرمی (mass spectrometry) همراه شده است. ابزار تجاری در دسترس که برای این هدف مورد استفاده قرار می‌گیرد **CyTOF** نام دارد «TOF» نشان‌دهنده این است که این دستگاه از نوع (time-of-flight) سایتومتر جرمی است. آنتی‌بادی‌های اختصاصی مولکول مورد نظر با هر یک از تعداد بیشمار فلزات سنگین نشاندار می‌شوند، به صورتی که ایزوتوپ‌های متفاوتی برای نشاندار کردن هر آنتی‌بادی اختصاصی مورد استفاده قرار می‌گیرد. این آنتی‌بادی‌ها با جمعیت سلولی مورد مطالعه انکوبه شده و سلول‌ها با ابزار CyTOF که قادر است روی یک سلول منفرد طیف‌سنجی جرمی انجام دهد، مورد آنالیز قرار می‌گیرند. برخلاف نشانگرهای فلورسنت، انواع مختلف و متعدد ایزوتوپ‌های فلزات سنگین می‌توانند توسط طیف‌سنجی جرمی بدون ایجاد تداخل، تفکیک داده شوند، به همین جهت امکان ردیابی همزمان ۱۰۰ مولکول مختلف در یک سوسپانسیون سلولی منفرد فراهم می‌گردد. داده‌های به دست آمده از دستگاه CyTOF نیاز به آنالیز نرم‌افزاری بیوانفورماتیک دارند تا زیرمجموعه‌هایی از سلول‌های آنالیز شده که ترکیبات متفاوتی از مولکول‌ها را بروز می‌دهند، تعیین کرده و مقدار آنها را مشخص نمود. این مولکول‌ها توسط آنتی‌بادی‌های نشان‌دار شده، شناسایی می‌شوند.

روش‌های سنجش سایتوکاین با استفاده از Bead (Cytokine Bead Assasys)

در این روش‌ها، تعیین غلظت بسیاری از سایتوکاین‌های متفاوت (و سایر پروتئین‌ها) می‌تواند به طور همزمان در یک محلول با حجم کم صورت گیرد. ذرات (Beads) با اندازه میکروسکوپی و سایزهای مختلف با مقادیر متفاوتی از فلوروکروم‌هایی همچون آلوفیکوسیانین (APC) نشاندار شده و با آنتی‌بادی اختصاصی سایتوکاین پوشانده می‌شوند.

ذرات با هر نوع اختصاصیت ضد سایتوکاینی، براساس سایز و شدت فلورسانس از یکدیگر تمیز داده می‌شوند. این ذرات با محلول‌های مورد آزمایش همچون سرم و مایع رویی کشت لنفوسیت، که حاوی سایتوکاین‌های متعددی هستند، مخلوط می‌شوند. هر سایتوکاین فقط به ذره‌ای با سایز مشخص و شدت فلورسانس خاص متصل خواهد شد. برای تشکیل ساندویچ آنتی‌ژن- آنتی‌بادی آنتی‌بادی‌های تشخیصی بیوتینه که اختصاصی هر سایتوکاین می‌باشند اضافه می‌شود و به منظور تشخیص این ساندویچ‌ها، استرپتاویدین کونژوگه با فیکواریترین (PE) مورد استفاده قرار می‌گیرد. ذرات به طور همزمان با دستگاه تشخیصی دو لیزری مبتنی بر جریان بررسی می‌شوند. یک لیزر، با شناسایی ذره، سایتوکاین مورد نظر را تشخیص می‌دهد. لیزر دیگر، شدت سیگنال فلورسانس PE را اندازه‌گیری می‌کند که به طور مستقیم با میزان سایتوکاین اتصالی مرتبط می‌باشد. محلول‌های استاندارد با غلظت‌های مشخص سایتوکاین‌ها برای رسم منحنی‌های استاندارد مورد استفاده قرار می‌گیرند. به وسیله این منحنی‌ها می‌توان مقدار سایتوکاین را در نمونه مورد آزمایش تعیین کرد.

تخلیص سلول‌ها *(Purification of cells)*

تفکیک‌کنندهٔ سلولهای فعال‌شده با فلورسانس (fluorescent-activated cell sorter [FACS]) نوعی فلوسیتومتر است که شخص را قادر می‌سازد تا جمعیتهای مختلف سلولی را براساس نوع و میزان اتصال پروب فلورسانس تفکیک نماید. در این تکنیک، سلولها را در میدانهای الکترومغناطیسی (electromagnetic fields) که شدت و جهت آنها برحسب شدت سیگنال فلورسانس تغییر می‌کند، به طور متفاوتی منحرف می‌کنند (شکل ۴-A). سلول‌ها را می‌توان با آنتی‌بادی‌های نشاندار شده با فلورسانس در محیط خارج از بدن نشاندار کرد یا در موارد بررسی حیوانات آزمایشگاهی، نشاندارکردن از طریق بروز ترانس‌ژن‌هایی که پروتئین‌های فلورسانس نظیر پروتئین فلورسانس سبز (green fluorescent protein) را کد می‌کنند، انجام می‌شود (تکنیک ترانس‌ژنیک، بعداً در این ضمیمه بحث خواهند شد).

یک تکنیک رایج دیگر برای خالص‌سازی سلول‌ها با فنوتیپ خاص، بر مبنای آنتی‌بادی‌های متصل به ذرات مغناطیسی (magnetic beads) است. این عوامل ایمونومغناطیس (immunomagnetic reagents) برحسب ویژگی آنتی‌بادی به کار رفته به سلول‌های ویژه‌ای متصل می‌شوند و سپس سلول‌های متصل شده را می‌توان با بکاربردن آهنربای قوی از سوسپانسیون بیرون کشید.

ایمونوفلورسانس و ایمونوهیستوشیمی

به کمک آنتی‌بادیها می‌توان توزیع آناتومیک یک آنتی‌ژن را در بافت یا درون قسمتهای مختلف یک سلول تعیین نمود. برای این منظور، بافت یا سلول را با یک آنتی‌بادی نشاندار با فلوروکروم یا آنزیم انکوبه می‌کنند و سپس با توجه به محل قرارگرفتن مادهٔ نشانگر که با میکروسکوپ مناسبی تعیین می‌شود، موقعیت آنتی‌ژن را مشخص می‌نمایند. در نوع قدیمی این روش که به نام ایمونوفلورسانس (immunofluorescence) نامیده می‌شود، آنتی‌بادی را با یک مادهٔ فلورسنت نشاندار نموده و سپس آنرا به یک لایهٔ سلولی یا برش منجمد شده (frozen section) بافت اضافه می‌کردند تا به آن متصل گردد. سلولها یا بافتهای رنگ‌آمیزی شده را با میکروسکوپ فلورسانس جهت تعیین محل قرارگیری آنتی‌بادی مورد بررسی قرار می‌دادند. حساسیت (sensitivity)، با استفاده از روش‌های تقویت آنزیمی جهت شناسایی رنگ‌های فلورسنت به طور چشمگیری افزایش یافته است. امروزه میکروسکوپ‌های ایمونوفلورسانس همراه با ابزارهای خودکار اسکن کننده لام و نیز ابزارهای تصویربرداری چندطیفی استفاده می‌شوند که می‌توانند تداخلات ناشی از سیگنال‌های به دست آمده از فلوروفورهایی با طول موج بسیار نزدیک به هم را بکاهند و این امکان را فراهم کنند که تعداد بسیار زیادی از پروب‌های فلورسنت جهت رنگ‌آمیزی چندرنگی بافت‌ها مورد استفاده قرار گیرند. در حال حاضر با استفاده از رویکردهای بازیابی آنتی‌ژن، ایمونوفلورسانس چندطیفی همراه با تقویت سیگنال، ابزارهای اسکن کننده لام و تصویربرداری چندطیفی، امکان نمایان کردن و کمی‌سازی هر زیررده (subset) شناخته شده‌ای از سلول T، سلول‌های B مختلف و همچنین ماکروفاژها در یک لام منفرد از یک بافت تثبیت شده وجود دارد. اگرچه این روش حساسیت زیادی دارد، ولی

میکروسکوپ فلورسانس ابزار ایده‌آلی برای تشخیص جزئیات ساختاری سلول یا بافت نمی‌باشد چون نسبت سیگنالهای واقعی به غیرواقعی (signal-to-noise ratio) در آن پایین است. آنالیز بیشتر گرانول‌ها در ساختارهای درون سلولی را می‌توان به وسیله میکروسکوپ هم‌کانون (confocal) و میکروسکوپ چندفوتونه (multi-photon) که امکان تصویربرداری زنده از بافت‌ها را فراهم می‌کند محقق کرد؛ میکروسکوپ هم کانون جهت حذف نور فلورسانس غیرمتمرکز از تکنولوژی تفکیک نوری استفاده می‌نماید و میکروسکوپ چندفوتونه از تشکیل نور غیرمتمرکز جلوگیری می‌کند.

یک رویکرد کلاسیک دیگر برای آنالیز آنتی‌ژن‌ها در بافت‌ها استفاده از آنتی‌بادی‌های متصل به آنزیم‌ها می‌باشد که باعث تبدیل سوبسترای بی‌رنگ به مواد رنگی غیرمحلولی می‌شوند که در محل آنزیم رسوب می‌نمایند؛ اما این رویکرد برای آنالیزهای ایمونوهیستوشیمی، امکان نمایان کردن تعداد محدودی از آنتی‌ژن‌های پروتئینی را در یک زمان فراهم می‌کند. سپس از یک میکروسکوپ نوری معمولی برای تعیین محل آنتی‌بادی در سلول یا بافت رنگ‌آمیزی شده، استفاده می‌شود. در رایج‌ترین نوع این روش از آنزیم horseradish peroxidase استفاده می‌گردد که به نام تکنیک ایمونوپراکسیداز (immunoperoxidase technique) نامیده می‌شود. آنزیم مورد استفادهٔ دیگر آلکالن فسفاتاز (alkaline phosphatase) است. در صورت استفادهٔ همزمان از آنتی‌بادیهای مختلف که به آنزیمهای متفاوتی متصل شده‌اند، می‌توان محل قرارگیری آنتی‌ژنهای مختلف را به طور همزمان و با دو رنگ متفاوت مشخص کرد. در روش دیگر، آنتی‌بادی را به یک پروب غنی از الکترون (electron-dense probe) مانند طلای کولوئیدی متصل می‌کنند و برای تعیین محل قرارگیری آن در داخل سلول از میکروسکوپ الکترونی استفاده می‌نمایند، روشی که ایمونوالکترون میکروسکوپی (immunoelectron microscopy) نامیده می‌شود. از ذرات طلای با اندازه‌های مختلف، برای تعیین همزمان موقعیت آنتی‌ژنهای گوناگون در سطح فراساختاری (ultrastructure) استفاده می‌شود.

در تمام روشهای ایمونومیکروسکوپی (immunomicroscopic methods) برای تقویت سیگنال می‌توان از روشهای ساندویچ استفاده نمود. برای مثال، بجای متصل‌کردن آنزیم horseradish peroxidase به آنتی‌بادی موشی اختصاصی علیه آنتی‌ژن مورد نظر، می‌توان آن را به آنتی ـ آنتی‌بادی دوم (مانند آنتی‌بادی خرگوشی بر علیه Ig موشی) متصل کرد که خود جهت اتصال به آنتی‌بادی غیرنشاندار اول بکار می‌رود. زمانی که نشانگر (label) مستقیماً به آنتی‌بادی اختصاصی اولیه متصل می‌شود، روش را مستقیم (direct) و هنگامی که مادهٔ نشانگر به آنتی‌بادی دوم یا حتی سوم چسبانده می‌شود، روش را غیرمستقیم (indirect) می‌نامند. در برخی از موارد، از مولکولهای دیگری غیر از آنتی‌بادی در روشهای غیرمستقیم استفاده می‌شود. برای نمونه، می‌توان پروتئین A استافیلوکوک را که به IgG متصل می‌شود یا اویدین (avidin) را که به آنتی‌بادیهای اولیهٔ نشاندارشده با بیوتین (biotin) اتصال می‌یابد، به مواد فلوروکروم یا آنزیمها متصل کرد.

در نوع جدیدی از این روش‌ها که تصویربرداری پرتو یونی چندگانه (multiplexed ion beam imaging) نامیده می‌شود، از آنتی‌بادی‌های نشاندار شده با ایزوتوپ استفاده می‌گردد. این روش می‌تواند به صورت همزمان تا ۴۰ آنتی‌ژن را شناسایی کند و بنابراین توزیع فضایی بسیاری از مولکول‌ها و سلول‌های مختلف در یک بافت را تعیین می‌کند.

سنجش واکنش‌های متقابل آنتی‌ژن ـ آنتی‌بادی

در بسیاری از موارد، دانستن میل پیوندی (affinity) یک آنتی‌بادی برای یک آنتی‌ژن، یعنی قدرت اتصال یک آنتی‌بادی منفرد به یک آنتی‌ژن، بسیار مهم است. میل پیوندی به صورت ثابت تفکیک تعادلی (K_d) اندازه‌گیری و بیان می‌شود. K_d کمتر، بیانگر میل پیوندی بیشتر می‌باشد. اثربخشی آنتی‌بادی‌ها در حفاظت علیه عفونت یا کارایی یک آنتی‌بادی مونوکلونال به عنوان مادهٔ واکنشگر تجربی یا درمانی به میل پیوندی آن بستگی دارد. میل پیوندی آنتی‌بادی برای آنتی‌ژن‌های کوچک (مانند هاپتن‌ها) قبلاً با روش **دیالیز تعادلی** (equilibrium dialysis) محاسبه می‌شد. در این روش، دو محفظه پر از مایع وجود دارد که به وسیله یک غشای نیمه تراوا (semi permeable) از هم جدا می‌شوند. این غشاء به آنتی‌ژن اجازه عبور داده اما به آنتی‌بادی اجازه عبور نمی‌دهد. مقدار مشخصی از آنتی‌ژن در

یک محفظه و مقدار مشخصی از آنتی‌بادی در محفظه دیگر ریخته می‌شود. بعد از مدتی، تعادل برقرار می‌شود و غلظت آنتی‌ژن اتصال نیافته درهر دو محفظه برابر می‌گردد اما مقدار اضافی از آنتی‌ژن در محفظه حاوی آنتی‌بادی وجود دارد که چون به آنتی‌بادی متصل است، نمی‌تواند از طریق غشا انتشار یابد و از محفظه خارج شود. مقدار این آنتی‌ژن اضافی به غلظت آنتی‌ژن آزاد اصلی، غلظت آنتی‌بادی و ثابت تفکیک (dissociation constant [K_d]) میان‌کنش اتصالی بستگی دارد. K_d می‌تواند با اندازه‌گیری غلظتهای آنتی‌ژن و آنتی‌بادی به روش اسپکتروسکوپی (spectroscopy) یا سایر روشها مانند نشانگرهای روی آنتی‌بادی و آنتی‌ژن، محاسبه گردد.

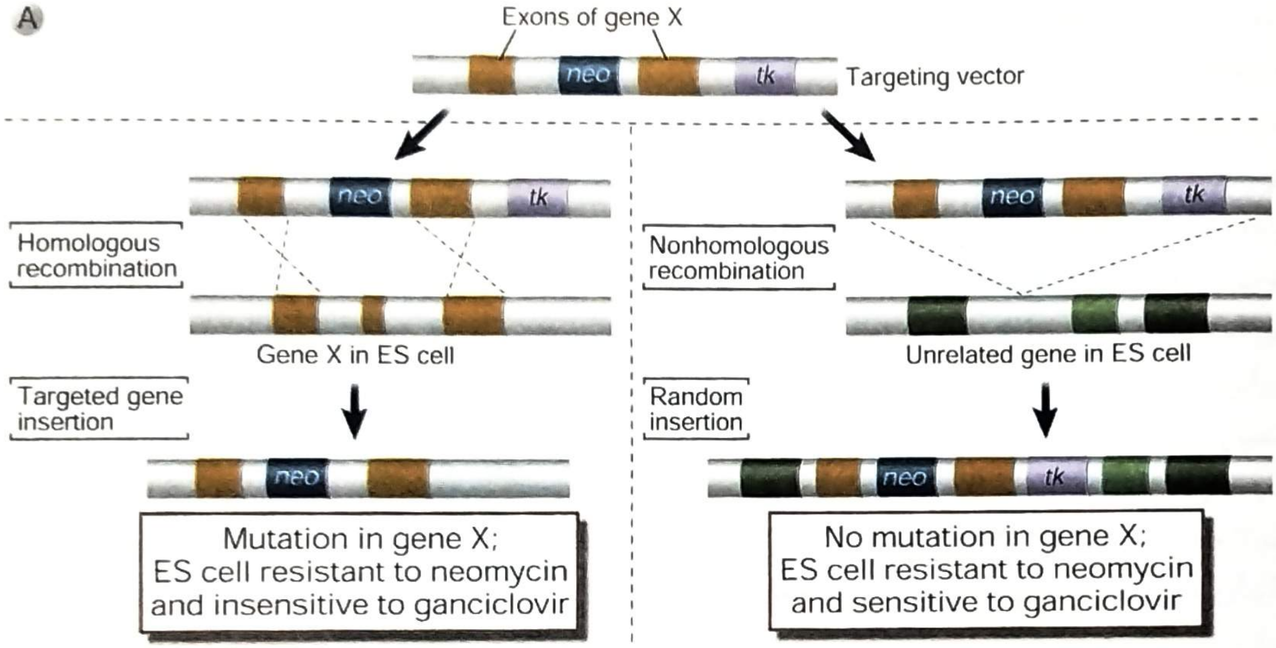
یک روش جدیدتر جهت تعیین K_d که امروزه مرسوم‌تر می‌باشد، اندازه‌گیری سرعت تشکیل و تفکیک کمپلکس آنتی‌ژن ـ آنتی‌بادی بر روی یک سطح جامد با به کارگیری تکنیک‌های نوری خاص مانند رزونانس پلاسما سطحی (surface plasma resonance, SPR) یا تفاوت در انعکاس انتشار مورب تعدیل شده به واسطه پولاریزاسیون (polarization-modulated oblique-incidence reflectivity difference, OI-DR) می‌باشد. در این تکنیک‌ها، آنتی‌ژن یا آنتی‌بادی بر روی یک سطح فلزی جامد نازک (در SPR) و یا سطح شیشه‌ای (در OI-DR) تثبیت شده و لیگاند (آنتی‌بادی یا آنتی‌ژن) از روی این سطوح عبور داده می‌شود. یک پرتو لیزر تک‌رنگ متمرکز با یک زاویه مشخص بر این سطوح تابانده شده و نور منعکس شده آنالیز می‌گردد. تغییرات در سطوح که به علت تشکیل و یا تفکیک کمپلکس آنتی‌ژن– آنتی‌بادی ایجاد می‌شوند، موجب ایجاد تغییرات ویژه‌ای در نور منعکس شده (به صورت متمایز برای هر روش) می‌گردد. این تغییرات برای تعیین سرعت تشکیل و تفکیک کمپلکس ایمنی به کار می‌رود که تا اندازه‌ای به غلظت آنتی‌بادی و آنتی‌ژن و میل پیوندی واکنش میان آن دو بستگی دارد. برای محاسبهٔ **ثابت سرعت اتصال** (on rate constant [k_{on}]) و **ثابت سرعت تجزیه** (off rate constant [k_{off}]) می‌توان با استفاده از تکنیک‌های نوری سرعت واقعی اتصال یا تفکیک را به ترتیب اندازه‌گیری نمود. نسبت k_{off}/k_{on} معادل ثابت تفکیک (K_d) می‌باشد.

موش‌های ترانس‌ژنیک و هدف قراردادن ژن‌ها

برای اینکه عملکردهای فرآورده‌های ژنی خاصی را در بدن موجود زنده مورد مطالعه قرار دهیم، از سه روش مهم و مرتبط می‌توان استفاده کرد؛ ایجاد موشهای با ژن انتقالی معمول (transgenic mice) که ژن خاصی را در یک بافت مشخص به صورت نابجا بروز می‌دهند، پدیدآوردن موشهای حذف ژن شده (knockout mice) که در آنها با استفاده از اختلال هدف‌دار، عملکرد ژن خاصی را متوقف می‌کنند و تولید موش‌هایی که در آنها یک ژن موجود در ژنوم با شکل تغییر یافته‌ای از همان ژن جایگزین می‌شود (knockin mice). رویکرد knockin می‌تواند هم یک ژن طبیعی را با یک ژن موتاسیون یافته جایگزین کند یا یک ژن موتاسیون یافته موجود را با یک فرم طبیعی آن اصلاح نماید. این روش‌ها که مبتنی بر موش‌های مهندسی ژنتیکی هستند، به صورت گسترده‌ای برای آنالیز تعداد زیادی از پدیده‌های بیولوژیک مانند بسیاری از جنبه‌های پاسخ‌های ایمنی ذاتی و آداپتیو مورد استفاده قرار می‌گیرند.

برای ایجاد موشهای ترانس‌ژنیک معمول توالی‌هایی از DNA بیگانه موسوم به ترانس‌ژن (transgene) را وارد پرونوکلئوس تخمهای بارورشدهٔ موش نموده و این تخمها را در لولهٔ تخمدان موشهای ماده‌ای که به طور کاذب باردار می‌شوند، قرار می‌دهند. به طور معمول، در صورتی که چند صد کپی از یک ژن به داخل پرونوکلئوس تزریق شود، حدود ۲۵٪ از موشهای متولدشده ترانس‌ژنیک خواهند بود. تعداد یک تا پنجاه کپی از ترانس‌ژن، به صورت پشت سرهم در یکی از مکانهایی که کروموزوم به طور اتفاقی شکسته است، وارد شده و سپس به صورت یک صفت مندلی ساده به ارث می‌رسند. از آنجایی که معمولاً جایگزینی ترانس‌ژن پیش از همانندسازی DNA صورت می‌گیرد، اکثر موالید ترانس‌ژنیک (حدوداً ۷۵٪) در تمامی سلولهای خود از جمله سلول‌های زایا (germ cells) دارای این ترانس‌ژن می‌باشند. در اکثر موارد، جایگزینی DNA بیگانه عملکرد طبیعی ژن را مختل نمی‌کند. همچنین موشهای پدیدآمده، از لحاظ ترانس‌ژن هتروزیگوت هستند اما می‌توان از آمیزش آنها رده‌های هموزیگوت نیز به دست آورد.

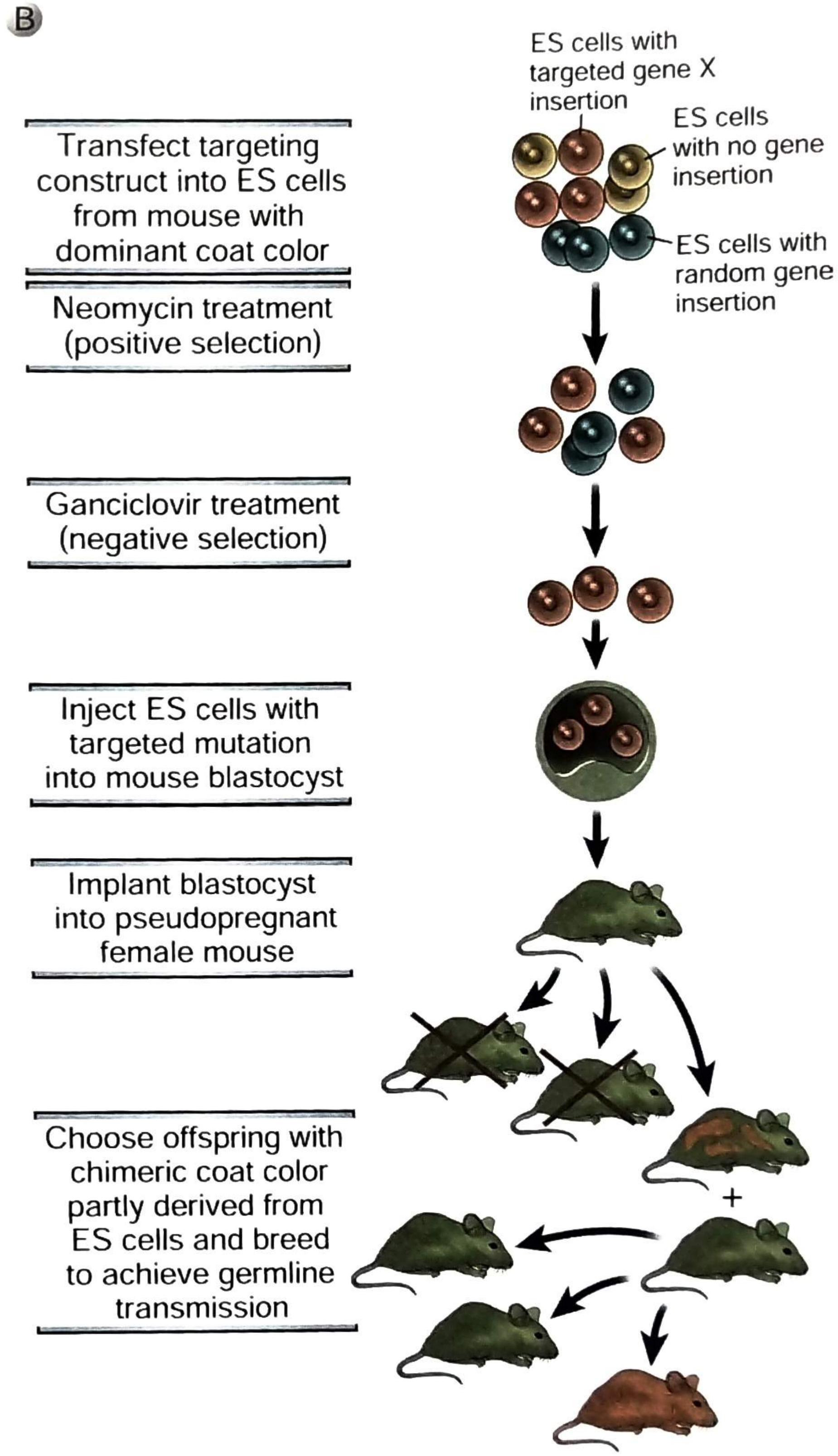
مزیت فوق‌العاده با ارزش تکنولوژی ترانس‌ژنیک در این



شکل ۵-A. تولید موش حذف ژن‌شده. A. تخریب ژن X در سلول بنیادی جنینی (ES) با روش نوترکیبی هومولوگ انجام می‌گیرد. ناقل هدفی که دارای توالی‌هایی مشابه با دو اگزون ژن X در دو طرف ژن مقاومت به نئومایسین (neo) می‌باشد، به جمعیتی از سلولهای ES انتقال داده می‌شوند. ژن neo یکی از اگزون‌های ژن X را متعاقب نوترکیبی هومولوگ جایگزین کرده یا تخریب می‌نماید. ژن تیمیدین‌کیناز ***(tk)*** موجود در ناقل تنها زمانی وارد ژنوم می‌شود که نوترکیبی تصادفی غیرهومولوگ اتفاق افتد.

است که می‌توان توالیهای کدکنندهٔ ژن مورد نظر را از طریق اتصال به توالیهای تنظیمی که به طور طبیعی موجب بروز انتخابی ژنها در بافتهای خاص می‌شوند، تنها در آن بافتها بارز نمود. به طور مثال، برای بروز بیش از حد ژنهایی نظیر ژنهای بازآرایی شدهٔ پذیرندهٔ آنتی‌ژنی در لنفوسیتها، از پروموترها (پیش‌برنده‌ها) و تشدیدکننده‌های (enhancers) لنفاوی استفاده می‌شود و برای بروز ژنها در سلولهای β جزایر لانگرهانس می‌توان از پروموتر انسولین استفاده کرد. ترانس‌ژنها می‌توانند تحت کنترل پروموترهای پاسخ‌دهنده به داروها یا هورمونها نظیر تتراسیکلین یا استروژنها نیز بروز کنند. در اینگونه موارد، می‌توان با تزریق عامل القاءکننده به طور دلخواه نسخه‌برداری از ژن انتقالی را کنترل نمود. عیب بعضی از رویکردهای ترانس‌ژنیک این است که بروز محصول ترانس‌ژن اغلب با همان کینتیک و یا به همان میزان پروتئین اندوژن نمی‌باشد. بنابراین تفسیر نتایج تجربی ممکن است دشوار باشد.

ایجاد موشهای knockout توسط موتاسیون هدف‌دار یا تخریب ژنی، یکی از روشهای مؤثر در پدیدآوردن مدلهای حیوانی اختلالات تک‌ژنی می‌باشد و روش قطعی برای اثبات عملکرد ضروری محصول یک ژن در بدن به شمار می‌رود. این تکنیک مبتنی بر پدیدهٔ نوترکیبی هومولوگ (homologous recombination) است. در صورتی که یک ژن برونزاد، مثلاً از طریق electroporation وارد سلولی شود، می‌تواند به طور تصادفی در داخل ژنوم آن سلول جای گیرد. با وجود این، اگر آن ژن توالی مشابه (هومولوگ) با یکی از ژنهای خود سلول را داشته باشد، ترجیحاً با همان توالی درونزاد، نوترکیبی انجام شده و جایگزین آن می‌گردد. برای گزینش سلولهایی که در آنها نوترکیبی هومولوگ صورت گرفته است، از استراتژی انتخاب دارویی استفاده می‌شود. قطعهٔ DNA هومولوگی که باید درون سلول قرار بگیرد، معمولاً در یک ناقل (vector) که دارای ژنهای مقاومت به نئومایسین (neo) و تیمیدین‌کیناز ***(tk)*** ویروسی است قرار می‌گیرد (شکل A-5A). این ناقل هدف به نوعی سازمان یافته است که ژن مقاومت به نئومایسین را همواره وارد DNA کروموزومی می‌کند اما در صورت وقوع نوترکیبی هومولوگ (برعکس جایگزینی تصادفی)، ژن ***tk*** از بین می‌رود. سلولها با ناقل



شکل ۵–A. (ادامه). B. سلولهای ES که ناقل هدف به آنها منتقل شده است، توسط نئومایسین و گانسیکلوویر انتخاب می‌شوند به طوری که تنها سلولهایی با ژن جایگزین شده (نوترکیبی همولوگ) زنده می‌مانند. سپس این سلولها به درون یک بلاستوسیست تزریق شده و در درون رحم یک موش باردار کاذب کاشته می‌شوند. موش کایمریکی به وجود می‌آید که در آن تعدادی از بافتها از سلول ES حامل موتاسیون هدف در ژن X مشتق می‌شوند. این موشهای کایمریک با پوشش دورنگی نشان داده شده‌اند که شامل رنگ نژادهای موشی هستند که سلولهای ES و نیز بلاستوسیست از آنها مشتق شده‌اند. اگر موتاسیون در سلولهای زایا وجود داشته باشد، می‌توان آنرا با آمیزش بیشتر تقویت نمود.

مجاور می‌شوند و سپس در محیطی حاوی نئومایسین و ganciclovir یعنی دارویی که تیمیدین کیناز از آن متابولیت سمی ایجاد می‌کند، رشد داده می‌شوند. سلولهایی که ژن مورد نظر را به طور تصادفی پذیرفته‌اند در برابر نئومایسین مقاوم خواهند بود، اما توسط ganciclovir از بین می‌روند، در عوض سلولهایی که در آنها نوترکیبی همولوگ صورت گرفته است، به دلیل این که ژن neo بیان می‌شود اما ژن tk بیان نمی‌گردد، در برابر هر دو دارو مقاوم خواهند بود. این انتخاب مثبت ـ منفی تضمین می‌کند که ژن وارد شده در سلول‌های زنده مانده، دچار نوترکیبی همولوگ با توالی‌های درونزاد شده باشد. معمولاً حضور DNA قرار گرفته در وسط یک ژن درونزاد، توالیهای کدکنندهٔ آن را تخریب کرده و بروز یا عملکرد آن ژن را مختل می‌کند. به علاوه، ناقلین هدف را می‌توان به گونه‌ای طراحی کرد که نوترکیبی همولوگ باعث حذف یک یا چند اگزون از ژن درونزاد گردد.

برای ایجاد موشی که ژن مورد نظر در آن به صورت تخریب شده یا موتاسیون یافته باشد، ابتدا از ناقل هدفی استفاده می‌شود تا ژن مورد نظر را در یک ردهٔ سلول بنیادی جنین موش (murine embryonic stem [ES] cell line) تخریب کند. سلولهای ES سلولهای چندتوانه‌ای هستند که از جنین موش به دست می‌آیند و در کشت سلولی می‌توان آنها را تکثیر داده و وادار به تمایز نمود یا اینکه آنها را در یک بلاستوسیست موش جای داد و آن بلاستوسیست را در موشی که به طور کاذب باردار شده است، رشد داد و به حاملگی با طول مدت طبیعی (حاملگی ترم) رساند. نکتهٔ مهم این است که اخلاف سلولهای ES به طور طبیعی به بافتهای بالغی تکامل می‌یابند که ژنهای برونزاد منتقل شده به سلولهای ES را بروز می‌دهند. بنابراین، ناقل هدفی که برای تخریب یک ژن خاص طراحی شده است، در داخل سلولهای ES قرار می‌گیرد و همانطور که در بالا اشاره شد، کلنی‌هایی که روی یک کروموزوم آنها نوترکیبی همولوگ رخ داده است با استفاده از داروها گزینش می‌شوند (شکل A-5B). وجود نوترکیبی مورد نظر را می‌توان از طریق بررسی DNA با روشهایی نظیر هیبریدیزاسیون ساترن بلات یا PCR به اثبات رسانید. سلولهای ES انتخاب شده به داخل بلاستوسیست تزریق شده و درون یک موش مادهٔ باردار کاذب کاشته می‌شوند. موشهای ایجادشده از لحاظ برخورداری از ژنهای تخریب‌شده یا موتاسیون یافتهٔ هتروزیگوت، حالت کایمریک دارند بدین معنی که برخی از بافتها از سلولهای ES و برخی دیگر از باقیماندهٔ بلاستوسیست طبیعی منشأ می‌گیرند. معمولاً سلولهای زایا نیز حالت کایمریک دارند اما از آنجایی که این سلولها هاپلوئید هستند، فقط بعضی از آنها حاوی کروموزوم دارای ژن تخریب‌شده (یا موتاسیون یافته) می‌باشند. در صورتی که موشهای کایمریک با حیوانات طبیعی (wild-type) آمیزش داده شوند، اسپرم یا تخمک دارای کروموزوم حامل ژن موتاسیون‌یافته با انواع طبیعی (wild type) خود ترکیب می‌گردند و تمامی سلولهای حاصل از چنین زیگوتی از لحاظ ژن موتاسیون‌یافته هتروزیگوت خواهند بود (این پدیده را انتقال ژرم‌لاین [germline transmission] می‌نامند). با آمیزش این موشهای هتروزیگوت، حیواناتی پدید می‌آیند که از لحاظ ژن موتاسیون‌یافته، هموزیگوت هستند و فراوانی آنها را می‌توان با استفاده از اصل جداشدن سادهٔ ژنهای مندلی پیش‌بینی نمود. چنین موشهای حذف ژن شده‌ای (knockout mice)، ژن هدف را بروز نمی‌دهند.

از نوترکیبی همولوگ می‌توان برای جایگزینی یک ژن طبیعی با نسخه تغییر یافته همان ژن (و یا با ژن دیگر) استفاده کرد و در نتیجه سویه موشی با ژن جایگزین شده (knockin) به وجود آورد. موش‌های knockin را می‌توان برای ارزیابی عواقب بیولوژیک تغییر در یک باز در مقابل حذف یک ژن مورد استفاده قرار داد. اساساً رویکرد knockin را می‌توان برای جایگزین‌کردن یک ژن معیوب با ژن سالم نیز به کار برد. در برخی حالات خاص یک ژن متفاوت را می‌توان با استفاده از استراتژی knockin در یک جایگاه مشخص ژنوم قرار داد به جای این که همانند موش‌های ترانسژنیک معمول در یک جایگاه تصادفی باشد. این استراتژی زمانی به کار می‌رود که نیاز است تا بروز ترانس‌ژن تحت کنترل توالیهای خاصی از DNA درونزاد نظیر ناحیهٔ پروموتر یا تشدیدکنندهٔ خاصی باشد. در این حالت، ناقل هدف دارای ژن برونزاد کدکنندهٔ فرآوردهٔ مورد نظر و نیز توالی‌هایی مشابه (همولوگ) با ژن درونزاد می‌باشد که ناحیهٔ خاص نوترکیبی را تعیین می‌کنند.

اگرچه استراتژی معمولی که در بالا برای هدف قراردادن ژن شرح داده شد، کاربرد زیادی در تحقیقات ایمونولوژی دارد،

ولی دارای محدودیت‌هایی نیز می‌باشد. اول، موتاسیون در یک ژن در طول تکامل ممکن است با تغییریافتن بروز سایر فرآورده‌های ژنی جبران شود و در نتیجه عملکرد ژن هدف مبهم بماند. دوم، در موشهای معمولی حذف ژن‌شده، نمی‌توان اهمیت یک ژن را فقط در یک بافت یا فقط در یک زمان خاص در حین تکامل به آسانی ارزیابی کرد. سوم، ژنی که به عنوان مارکر انتخاب عملکرد بکار می‌رود نظیر ژن مقاومت به نئومایسین، به طور دائمی وارد ژنوم حیوان می‌شود و این تغییر ممکن است اثرات غیرقابل پیش‌بینی بر روی فنوتیپ حیوان داشته باشد. یکی از اصلاحات مهمی که در تکنولوژی حذف ژنی به عمل آمده و می‌توانند بسیاری از ایرادات آن را برطرف نماید، استفاده از روش هدف‌گیری مشروط (conditional targeting approach) است.

این رویکرد به صورت معمول از سیستم نوترکیبی (Cre/***loxP***) که از باکتریوفاژ گرفته شده است، استفاده می‌کند. آنزیم Cre یک ریکامبیناز DNA می‌باشد که قطعه‌ای به نام ***loxP*** به طول ۳۴bp را شناسایی می‌کند و باعث حذف‌شدن قطعات ژنی می‌شود که در دو طرف خود به وسیله جایگاههای ***loxP*** در جهت یکسان احاطه شده‌اند. برای تولید موشهایی که دارای ژنهای نشاندار با ***loxP*** (***loxP***-tagged genes) هستند، ناقلهای هدفی طراحی می‌شوند که دارای یک جایگاه ***loxP*** در مجاورت ژن مقاومت به نئومایسین (neo) در یک انتها و دومین جایگاه ***loxP*** در مجاورت توالی‌های مشابه (همولوگ) با هدف در انتهای دیگر می‌باشند. این ناقلین به سلولهای ES منتقل می‌شوند و مطابق روشی که در بالا برای موشهای حذف ژن شدهٔ معمولی گفته شد، موشهای دارای ژن هدف حامل ***loxP*** در طرفین ژن و در عین حال کارا تولید می‌شوند. سپس نژاد دوم موشی که حامل ترانس‌ژن ***cre*** است با نژاد حامل ژن هدف و دارای ***loxP*** در طرفین ژن (***loxP***-flanked, "floxed")، آمیزش داده می‌شود. در فرزندان حاصل، بروز ریکامبیناز Cre باعث حذف ژن هدف خواهد شد. توالی‌های ژن طبیعی و ژن مقاومت به نئومایسین (***neo***)، هر دو حذف می‌شوند. نکته مهم آن است که در صورت استفاده از ترانس‌ژنهای ***cre*** با پروموترهای مختلف، می‌توان بروز ژن ***cre*** و در نتیجه حذف ژن هدف را به بافتهای خاص یا زمانهای مشخص محدود کرد. برای مثال، جهت حذف انتخابی یک ژن فقط در ماکروفاژها و گرانولوسیت‌ها می‌توان از موش ترانس‌ژنیک ***cre*** استفاده نمود که در آن ***cre*** تحت کنترل پروموتر لیزوزیم می‌باشد، یا حذف انتخابی یک ژن فقط در سلول‌های T تنظیمی می‌تواند با استفاده از پروموتر ***foxp3*** کنترل کننده ترانس‌ژن cre صورت گیرد. نمونه‌ای دیگر، استفاده از پروموتر قابل القاء توسط استروئید است تا بروز Cre و حذف ژنی بعدی تنها زمانی اتفاق افتد که موشها دوزی از دگزامتازون را دریافت نمایند. تغییرات دیگری در این تکنولوژی به عمل آمده تا بتوان حیوانات موتاسیون‌یافتهٔ مشروط (conditional mutants) را ایجاد نمود. همچنین از تکنولوژی Cre/loxP برای تولید موش‌هایی با ژن جایگزین شده (knockin) نیز استفاده می‌کنند. در این حالت، جایگاه‌های ***loxP*** در ناقل هدف قرار داده می‌شوند به طوری که در طرفین ژن مقاومت به نئومایسین (***neo***) و توالی‌های مشابه (همولوگ) واقع شوند ولی در طرفین توالیهای ژنی جایگزینی (knockin) قرار نگیرند. بنابراین، پس از حذف با واسطهٔ ***cre***، ژن برونزاد در ناحیهٔ مورد نظر در ژنوم باقی می‌ماند.

تکنولوژی Gene knockin (جایگزین) برای تولید موش نشاندار «reporter» استفاده می‌شود، در این موش‌ها سلول‌هایی که به طور نرمال یک پروتئین مشخص را بیان می‌کنند، به طور همزمان یک مولکول فلورسنت را نیز به عنوان پروتئین طبیعی بیان می‌نمایند. این امکان با جایگزین کردن یک ژن طبیعی با یک ترانس‌ژن کد کننده پروتئین نشاندار فلورسنت (fluorescent reporter protein) در کنار پروتئین طبیعی، که هر دو تحت کنترل پروموتر و افزاینده طبیعی هستند، فراهم می‌شود. موش Reporter تولید شده است تا امکان ردیابی سلول‌های ایمنی از یک زیر رده خاص را به صورت in vivo فراهم سازد؛ مانند موشی که در آن سلول‌های تولید کننده یک سایتوکاین به طور همزمان یک پروتئین فلورسنت را هم بارز می‌کنند. این سلول‌ها را می‌توان با استفاده از میکروسکوپ فلورسنت intravital ردیابی نمود. همچنین سلول‌های بارز کننده ژن reporter می‌توانند به صورت زنده تفکیک شده و هدف مطالعات عملکردی ex vivo قرار بگیرند، حتی اگر ژن طبیعی گزارش شده یک فاکتور نسخه‌برداری هسته‌ای باشد که بیان آن فقط با روش‌هایی که سلول‌ها را می‌کشند قابل بررسی است. برای مثال، سلول‌های T تنظیمی زنده می‌توانند به

روش تفکیک FACS از غدد لنفاوی موشی reporter جدا شوند که پروتئین فلورسنت سبز را به طور همزمان با فاکتور نسخه‌برداری FOXP3 بارز می‌کنند.

یک رویکرد جدید برای ایجاد موتاسیون در رده‌های سلولی و سلول‌های ES، از تغییر در سیستم دفاعی باکتریایی علیه DNA بیگانه استفاده می‌کند که سیستم CRISPR (Clustered Regularly Interspaced Short Cas9 Palindromic Repeats) (نوکلئاز ۹ همراه با CRISPR) نام دارد. در تغییرات ویرایش ژنی این سیستم، یک RNA راهنما (guide RNA) با یک توالی DNA هدف منتخب، هیبرید شده و به نوکلئاز Cas9 اجازه می‌دهد که یک شکست دورشته‌ای هدف‌دار به وجود آورد. در حالی که این شکست می‌تواند یک ژن را تخریب کند، انتقال همزمان یک پلاسمید حاوی نوع موتاسیون یافته توالی هدف، اجازه نوترکیبی همولوگ مؤثر و ایجاد یک موتاسیون Knockin هدفمند را فراهم می‌کند. این روش سریع‌ترین شیوه در دسترس برای تولید موتاسیون‌های Knockout و Knockin در رده‌های سلولی یا در ژرم‌لاین حیوانات آزمایشگاهی می‌باشد.

روش‌های مطالعه پاسخ لنفوسیت T

دانش کنونی ما درباره رویدادهای سلولی فعال‌شدن سلول T، براساس طیفی از تکنیک‌های آزمایشگاهی است که با بکارگیری این تکنیک‌ها، جمعیت‌های مختلف سلول‌های T، با محرک‌های مشخص تحریک شده و پاسخ‌های عملکردی آنها ارزیابی می‌شود. با بررسی‌های آزمایشگاهی in vitro، بخش اعظمی از دانسته‌ها درباره تغییراتی که در یک سلول T به دنبال تحریک آنتی‌ژنی رخ می‌دهد، فراهم شده است. اخیراً تکنیک‌های متعددی برای مطالعه تکثیر سلول T، بروز سایتوکاینی و توزیع مجدد آناتومیک سلول‌های T در پاسخ به فعال‌شدن با واسطه آنتی‌ژن در داخل بدن (in vivo) توسعه یافته‌اند. رویکردهای آزمایشگاهی جدید به ویژه، برای بررسی فعال‌شدن سلول T بکر و تعیین محل سلول‌های T خاطره‌ای ویژه آنتی‌ژن به دنبال فروکش‌کردن پاسخ ایمنی، مفید بوده‌اند. این رویکردهای in vivo به طور گسترده‌ای در موش‌ها مورد استفاده قرار گرفته‌اند.

فعال‌شدن پلی‌کلونال سلول‌های T

فعال‌کننده‌های پلی‌کلونال سلول‌های T، بدون توجه به ویژگی پذیرنده‌های آنتی‌ژنی، به تمامی یا اغلب کمپلکس‌های TCR متصل شده و سلول‌های T را در مسیری مشابه مجموعه‌های پپتید ـ MHC موجود بر سطح APCها، فعال می‌کنند. فعال‌کننده‌های پلی‌کلونال، اغلب در آزمایشگاه به منظور فعال‌کردن سلول‌های T جدا شده از خون انسان یا بافت‌های لنفوئیدی حیوانات آزمایشگاهی به کار می‌روند. همچنین این فعال‌کننده‌ها، می‌توانند برای فعال‌کردن سلول‌های T با ویژگی آنتی‌ژنی ناشناخته به کار روند و قادرند یک پاسخ قابل مشاهده از جمعیت‌های مختلط سلول‌های T بکر را موجب شوند، حتی اگر فراوانی سلول‌های اختصاصی برای هر آنتی‌ژن، آنقدر کم باشد که نتواند به تنهایی یک پاسخ قابل سنجش و مشاهده ایجاد کند. لکتین‌های گیاهی پلی‌مریک متصل شونده به کربوهیدرات، نظیر کونکاناوالین A و فیتوهماگلوتینین (PHA) یک گروه رایج از فعال‌کننده‌های پلی‌کلونال سلول T هستند. این لکتین‌ها، به طور اختصاصی به واحدهای قندی ویژه بر سطح گلیکوپروتئین‌های سطح سلول T نظیر TCR و پروتئین‌های CD3 متصل شده و به این طریق، سلول‌های T را تحریک می‌کنند. همچنین آنتی‌بادی‌های اختصاصی برای پروتئین‌های CD3 همراه با TCR، به عنوان فعال‌کننده‌های پلی‌کلونال سلول‌های T عمل می‌کنند و امروزه به صورت معمول بیشتر از لکتین‌های گیاهی مورد استفاده قرار می‌گیرند. در اغلب موارد، برای القای پاسخ بهینه فعال‌شدن، نیاز است تا این آنتی‌بادی‌ها، بر سطوح جامد یا ذرات، بی‌حرکت شده یا با واسطه آنتی ـ آنتی‌بادی ثانویه اتصال متقاطع پیدا کنند. از آنجایی که فعال‌کننده‌های پلی‌کلونال محلول، سیگنال‌های کمک محرک را، که به طور طبیعی به وسیله APCها تأمین می‌شوند، فراهم نمی‌کنند، این فعال‌کننده‌ها به طور معمول به همراه آنتی‌بادی‌های تحریک‌کننده پذیرندهٔ کمک محرک‌ها نظیر آنتی CD28 به کار می‌روند. سوپرآنتی‌ژن‌ها که نوع دیگری از محرک‌های پلی‌کلونال هستند، به همه سلول‌های T که نوع خاصی از زنجیره β TCR را بیان می‌کنند، متصل شده و آنها را فعال می‌کنند (فصل ۱۶، شکل ۳-۱۶). سلول‌های T با هر نوع ویژگی آنتی‌ژنی، می‌توانند توسط عوامل فارماکولوژیک نظیر

ترکیب فوربول استر PMA و کلسیم یونوفور یونومایسین تحریک شوند که این عوامل سیگنال‌های تولید شده توسط کمپلکس TCR را تقلید می‌کنند.

فعال‌شدن جمعیت‌های پلی‌کلونال سلول T القاشده با آنتی‌ژن

جمعیت‌های پلی‌کلونال سلول‌های T طبیعی که غنی از سلول‌های T اختصاصی برای یک آنتی‌ژن خاص هستند را می‌توان از خون و اندام‌های لنفوئیدی محیطی افراد به دنبال ایمونیزاسیون با آن آنتی‌ژن، به دست آورد. ایمونیزاسیون موجب افزایش تعداد سلول‌های T اختصاصی آنتی‌ژن می‌شود که سپس در محیط آزمایشگاه با افزودن آنتی‌ژن و APCهای دارای MHC سازگار به سلول‌های T، این سلول‌ها می‌توانند دوباره تحریک شوند. این رویکرد، برای مطالعه فعال‌شدن القاء شده با آنتی‌ژن در یک جمعیت متنوع از سلول‌های T که قبلاً فعال شده‌اند (primed) و TCRهای بسیار متفاوتی را بارز می‌کنند، می‌توانند به کار رود. اما سلول‌های T بکر معمولاً در شرایط in vitro پاسخ خوبی به تحریک با آنتی‌ژن نمی‌دهند؛ احتمالاً به این علت که فراوانی سلول‌های اختصاصی برای هر آنتی‌ژن بسیار کم است.

فعال‌شدن جمعیت‌های سلول T با ویژگی آنتی‌ژنی واحد بر اثر القای آنتی‌ژن

جمعیت‌های منوکلونال سلول‌های T که TCRهای یکسانی را بارز می‌کنند، جهت آنالیزهای مولکولی، بیوشیمیایی و عملکردی مناسب بوده‌اند. محدودیت این جمعیت‌های منوکلونال این است که این سلول‌ها، به عنوان رده‌های کشت بافتی طولانی‌مدت نگهداری می‌شوند و بنابراین، ممکن است از نظر فنوتیپ، متفاوت از سلول‌های T طبیعی در داخل بدن باشند. یک نوع از جمعیت سلول‌های T منوکلونال که در ایمونولوژی تجربی به کار می‌رود، یک کلون سلول T اختصاصی آنتی‌ژن می‌باشد. هر دو کلون سلول‌های T یاریگر و سایتوتوکسیک از موش و انسان به دست آمده‌اند. سایر جمعیت‌های منوکلونال سلول T، که در مطالعه فعال‌شدن سلول‌های T به کار می‌روند، شامل هیبریدومای سلول T اختصاصی آنتی‌ژن هستند که مشابه هیبریدومای سلول B تولید می‌شوند (فصل ۵، شکل ۹-۵ را ببینید) و نیز دربر گیرنده رده‌های توموری مشتق شده از سلول‌های T هستند که در محیط آزمایشگاه بعد از حذف سلول‌های T بدخیم از حیوانات یا انسان مبتلا به لنفوم یا لوسمی سلول T، به دست آمده‌اند. اگرچه بعضی رده‌های سلولی مشتق شده از تومور، کمپلکس‌های TCR عملکردی را بارز می‌کنند، ولی ویژگی آنتی‌ژنی آنها ناشناخته است و این سلول‌ها اغلب با بکارگیری فعال‌کننده‌های پلی‌کلونال به منظور اهداف آزمایشگاهی، تحریک می‌شوند. یک نمونه از رده توموری که به طور وسیعی به عنوان مدل برای مطالعه انتقال سیگنال سلول T به کار می‌رود، رده Jurkat می‌باشد که از سلول‌های لوسمی سلول T انسانی، مشتق شده است.

موش‌های ترانس‌ژنیک TCR یک منبع از سلول‌های T هموژن و طبیعی از نظر فنوتیپی هستند که ویژگی آنتی‌ژنی مشخصی دارند و به طور وسیعی در مطالعات تجربی به کار می‌روند. اگر ژن‌های بازآرایی شده زنجیره α و β یک TCR واحد با ویژگی مشخص به عنوان ژن انتقالی در موش‌ها، بارز شوند، بخش عمده‌ای از سلول‌های T بالغ در موش، آن TCR را بروز می‌دهند. اگر TCR ترانس‌ژن، به یک زمینه فاقد RAG-1 یا RAG-2 منتقل شود، هیچ ژن TCR درونزادی بارزنشده و ۱۰۰٪ سلول‌های T، فقط TCR ترانس‌ژن را بارز خواهند کرد. سلول‌های T دارای TCR ترانس‌ژن، هم در آزمایشگاه و هم در داخل بدن، با یک آنتی‌ژن پپتیدی واحد، فعال شده و با واسطه آنتی‌بادی‌هایی که اختصاصی برای TCR ترانس‌ژن هستند، شناسایی می‌شوند. یکی از مزایای منحصر به فرد موش‌های ترانس‌ژنیک TCR، این است که در این موش‌ها امکان جداسازی مقادیر کافی از سلول‌های T بکر با ویژگی مشخص وجود دارد در نتیجه یک فرد می‌تواند پاسخ‌های عملکردی به اولین تماس با آنتی‌ژن را بررسی کند. این مزیت به محققین امکان داده تا شرایط آزمایشگاهی را بررسی نموده که تحت چه شرایطی و با واسطه چه آنتی‌ژنی، فعال‌شدن سلول‌های T بکر منجر به تمایز آنها به زیرگروه‌های عملکردی نظیر سلول‌های Th1 و Th2 می‌شود (فصل ۹ را مشاهده نمایید). همچنین می‌توان سلول‌های T بکر را از موش‌های ترانس‌ژنیک TCR به موش‌های پذیرنده سینژنیک طبیعی انتقال داد که آنجا در بافت‌های لنفوئید لانه‌گزینی می‌کنند. سپس موش پذیرنده در معرض آنتی‌ژنی قرار می‌گیرد که TCR ترانس‌ژن برای آن

اختصاصی است. با بکارگیری آنتی‌بادی‌هایی که سلول‌های T حاوی TCR ترانس‌ژن را نشاندار می‌کنند، این امکان وجود دارد تا تکثیر و تمایز این سلول‌ها در داخل بدن بررسی شود و بتوان آنها را برای آنالیز پاسخ‌های یادآور (ثانویه) به آنتی‌ژن در خارج از بدن (ex vivo) جدا کرد.

روش‌های شمارش و مطالعه پاسخ‌های عملکردی سلول‌های T

در گذشته ***ارزیابی تکثیر*** لنفوسیت‌های T، نظیر سایر سلول‌ها، اغلب در آزمایشگاه و با تعیین مقدار تیمیدین نشاندار با ^3H که در DNA در حال تکثیر سلول‌های کشت داده شده، داخل می‌گردد، انجام می‌شد. میزان واردشدن تیمیدین، یک معیار کمی از میزان سنتز DNA می‌باشد که معمولاً به طور مستقیم، متناسب با میزان تقسیم سلولی است. از آنجایی که استفاده از ایزوتوپ‌های رادیواکتیو در تحقیقات آزمایشگاهی به دلایل محیطی و ایمنی کاهش یافته است، سایر روش‌های سنجش تکثیر سلولی مرسوم تر گردیده است و این روش‌ها می‌توانند در شرایط آزمایشگاهی و همچنین در داخل بدن مورد استفاده قرار گیرند.

تکثیر لنفوسیت در داخل بدن، با تزریق آنالوگ تیمیدین به نام بروموداکسی یوریدین (bromodeoxyuridine [BrdU]) به حیوانات و یا نوشاندن آب حاوی BrdU به آنها و سپس رنگ‌آمیزی سلول‌های به دست آمده از این حیوانات با آنتی‌بادی ضد BrdU اندازه‌گیری می‌شود تا هسته‌هایی شناسایی و شمارش شوند که BrdU طی تکثیر DNA به داخل DNA آنها وارد شده است.

رنگ‌های فلورسنت را می‌توان برای ارزیابی تکثیر سلول‌های T در داخل بدن و یا در آزمایشگاه به کار برد. در ابتدا سلول‌های T با استرهای فلورسنت چربی دوست که از نظر شیمیایی واکنش‌پذیر هستند، نشاندار شده و سپس می‌توان این سلول‌ها را در محیط آزمایشگاه، تحت شرایط آزمایشگاهی متفاوت کشت داد و یا به طور انتخابی، به حیوانات آزمایشگاهی منتقل کرد. مواد رنگی، وارد سلول‌ها شده و پیوندهای کووالانی با پروتئین‌های سیتوپلاسمی تشکیل داده و در نتیجه نمی‌توانند سلول‌ها را ترک کنند. یک ماده رنگی از این نوع که به طور معمول استفاده می‌شود، استر ۵ و ۶ کربوکسی فلورسئین دی‌استات سوکسینیمیدیل (5,6-carboxyflurescein diacetate succinimidyl ester [CFSE]) می‌باشد که می‌توان در سلول‌ها با تکنیک استاندارد فلوسیتومتری، آن را مشخص کرد. هر زمان یک سلول T تقسیم می‌شود، محتوای ماده رنگی آن نصف می‌شود و بنابراین می‌توان تعیین کرد که آیا سلول‌های T کشت داده شده و یا سلول‌های T انتقال یافته که از بافت‌های لنفاوی موش پذیرنده به دست آمده‌اند تقسیم شده‌اند و نیز می‌توان مقدار دو برابر شدن‌های هر سلول T را تخمین زد.

تترامرهای پپتید ـ MHC برای تعیین سلول‌های T با ویژگی آنتی‌ژنی واحد که از خون یا بافت‌های لنفوئید انسان یا حیوانات آزمایشگاهی جدا شده‌اند، به کار می‌روند. این تترامرها حاوی ۴ کمپلکس پپتید ـ MHC می‌باشند که سلول T به طور طبیعی آنها را بر سطح APCها شناسایی می‌کنند. تترامر با تولید یک مولکول MHC کلاس یک محلول (بدون اتصال به غشاء) که به آن یک مولکول کوچک به نام بیوتین متصل شده و با بکارگیری تکنولوژی نوترکیبی DNA ساخته می‌شود. بیوتین با میل پیوندی بالا به پروتئینی به نام آویدین متصل می‌شود. هر مولکول آویدین، به ۴ مولکول بیوتین متصل می‌شود. بنابراین آویدین، یک سوبسترا را برای شکل‌گیری ۴ پروتئین MHC متصل به بیوتین به وجود می‌آورد. مولکول‌های MHC را می‌توان با اتصال به پپتید مورد نظر، پایدار کرد و مولکول آویدین توسط فلوروکرومی نظیر FITC نشاندار می‌شود. این تترامر، به سلول‌های T اختصاصی کمپلکس پپتید ـ MHC با اویدیتی (avidity) بالا متصل می‌شود تا سلول‌های T را حتی در سوسپانسیون، نشاندار سازد. این روش، تنها رویکرد عملی برای شناسایی سلول‌های T اختصاصی آنتی‌ژن در انسان می‌باشد. برای مثال، می‌توان سلول‌های T در گردش و محدود به HLA-A2 که اختصاصی یک پپتید HIV هستند را با رنگ‌آمیزی سلول‌های خونی با تترامر مولکول‌های HLA-A2 متصل به پپتید، شناسایی کرد و شمارش نمود. از همین روش برای شمارش و جداسازی سلول‌های T اختصاصی آنتی‌ژن‌های خودی در افراد طبیعی و در بیماران مبتلا به بیماری‌های خودایمنی استفاده می‌شود. از تترامرهای پپتید ـ MHC، که به TCR ترانس‌ژن خاصی متصل می‌شوند، می‌توان برای سنجش کمیت سلول‌های T ترانس‌ژنیک در بافت‌های مختلف بعد از انتقال انتخابی و تحریک آنتی‌ژنی استفاده

نمود. این تکنیک امروزه به طور وسیعی برای مولکول‌های MHC کلاس یک به کار می‌رود؛ زیرا در مولکول‌های کلاس یک، تنها یک پلی‌پپتید، پلی‌مورفیک است و می‌توان مولکول‌های پایدار را در آزمایشگاه تولید کرد. به کارگیری این روش برای مولکول‌های کلاس II مشکلتر است زیرا هر دو زنجیره، پلی‌مورف هستند و هر دو زنجیره برای شکل‌گیری مناسب، مورد نیاز می‌باشند. با این وجود، تترامرهای پپتید کلاس II نیز در حال تولیدند.

ارزیابی ترشح سایتوکاین می‌تواند برای سنجش کمیت سلول‌های T مجری ترشح کننده سایتوکاین به کار رود. رایج‌ترین روش، رنگ‌آمیزی سیتوپلاسمی سایتوکاین‌ها و آنالیز سلول‌های رنگ‌آمیزی شده با فلوسایتومتری و سنجش ایمونوآنزیمی تک‌تک سلول‌ها (single-cell enzyme-linked immunosorbent assays [ELISpot]) می‌باشد. در این نوع مطالعات، فعال‌شدن و تمایز سلول‌های T به واسطه آنتی‌ژن در داخل بدن اتفاق می‌افتد و سپس سلول‌های T جدا شده، مجدداً با آنتی‌ژن یا فعال‌کننده‌های پلی‌کلونال تحریک شده و در آزمایشگاه از نظر بروز سایتوکاین ارزیابی می‌شوند. رنگ‌آمیزی سایتوکاین‌های سیتوپلاسمی، نیاز به تراواکردن سلول‌ها دارد تا آنتی‌بادی‌های اختصاصی برای سایتوکاین مورد نظر و نشاندار شده با فلوروکروم، بتوانند وارد سلول شوند و سلول‌های رنگ‌شده با فلوسیتومتری آنالیز شوند. بروز سایتوکاین توسط سلول T اختصاصی برای یک آنتی‌ژن خاص، با رنگ‌آمیزی اضافی سلول‌های T با تترامرهای MHC ـ پپتید یا در موارد سلول‌های T حاوی TCR ترانس‌ژن، با آنتی‌بادی‌های اختصاصی برای TCR ترانس‌ژن، قابل شناسایی است. با استفاده از ترکیب CFSE و آنتی‌بادی‌های ضد سایتوکاین، می‌توان ارتباط بین تقسیم سلولی و بیان سایتوکاین را ارزیابی کرد. در سنجش ELISpot، سلول‌های T به طور تازه از خون یا بافت‌های لنفوئید جدا شده و در چاهک‌های پلاستیکی پوشیده شده با آنتی‌بادی اختصاصی برای سایتوکاین خاص، کشت داده می‌شوند. از آنجا که سایتوکاین‌ها از تک‌تک سلول‌های T ترشح می‌گردند به آنتی‌بادی‌ها در نقاط مجزای مرتبط با محل قرارگیری هر سلول T متصل می‌شوند. این نقاط با افزودن آنتی‌ایمونوگلبولین ثانویه متصل به آنزیم نظیر روش ELISA استاندارد، قابل مشاهده می‌گردند. تعداد نقاط نشان‌دهنده تعداد سلول‌های T ترشح کننده سایتوکاین می‌باشد.

آنالیز گنجینه پذیرنده سلول T

یک روش قدرتمند جهت تعیین اینکه آیا گسترش کلونال سلول T اتفاق افتاده است و یا برای تعیین ارتباط کلونال در میان جمعیت‌های مختلف سلول T، بررسی توالی یک و یا هر دو زنجیره TCR در جمعیت‌های سلول‌های T می‌باشد. از دو رویکرد گسترده استفاده می‌شود. در جمعیت‌های سلول‌های T، توالی‌یابی نسل بعدی (next-generation sequencing) DNA ژنومی یا RNA بیان شده می‌تواند برای دستیابی به توالی‌های CDR3 زنجیره α یا βو یا هر دو زنجیره TCR به کار رود. بنابراین شاخص‌ترین کلون‌ها، توالی CDR3 مشخصه هر کلون و ژن‌های V و J استفاده شده در کلون‌های مجزا می‌توانند مشخص گردند و به شناسایی گسترش کلونال و نیز ارتباط کلونال بین زیرجمعیت‌های مختلف سلول T در یک بیمار و یا موش کمک کنند. از آنجایی که تنها تعداد خیلی کمی از آزمایشگاه‌های تحقیقاتی از TCR (به فرم محلول نوترکیب) برای شناسایی آنتی‌ژن استفاده می‌کنند، به طور کلی شناسایی زنجیره α و β همراه شده با یکدیگر (matched) در TCR در یک سلول منفرد به صورت رایج انجام نمی‌شود. با این حال، ظهور تکنیک‌های جدید **به‌دام افتادن قطره** (droplet capture) برای جداسازی سلول‌های منفرد، منجر به تکامل روشهای نسبتاً آسان برای تعیین توالی ژن‌های زنجیره βو α TCR در سلول‌های T مجزا گردید. در رویکردهای تک‌سلولی، اطلاعاتی که از TCR اختصاصی در هر سلول به دست می‌آید نیز می‌تواند با پروفایل نسخه‌برداری سلول مرتبط گردد. به این ترتیب، گسترش کلونال زیرمجموعه‌های مختلف سلول‌های T می‌تواند در وضعیت یک بیماری مورد ارزیابی قرار گیرد.

روش‌های مطالعه پاسخ‌های لنفوسیت B

فعال‌شدن جمعیت‌های پلی‌کلونال سلول‌های B

یک رویکرد رایج برای بررسی گسترده عملکرد سلول B در یک حالت غیراختصاصی آنتی‌ژن، استفاده از آنتی‌بادی‌های ضد ایمونوگلبولین به عنوان جایگزین آنتی‌ژن است. اساس این راهکار بر این فرض استوار است که آنتی‌بادی‌های ضد

ایمونوگلبولین به نواحی ثابت (C) مولکول‌های ایمونوگلبولین غشایی بر روی همه سلول‌های B متصل می‌شوند و همان اثرات بیولوژیک را دارند که آنتی‌ژن با اتصال به نواحی بسیار متغیر مولکول‌های ایمونوگلبولین غشایی موجود بر سطح تنها سلول‌های B ویژه آن آنتی‌ژن اعمال می‌کند. به همین دلیل، آنتی‌بادی ضد ایمونوگلبولین به وفور به عنوان فعال‌کننده پلی‌کلونال لنفوسیت‌های B به کار می‌رود نظیر بکارگیری آنتی‌بادی‌های ضد CD3 به عنوان فعال‌کننده‌های پلی‌کلونال لنفوسیت T که قبلاً بحث شد.

فعال‌شدن جمعیت‌های سلول B با ویژگی آنتی‌ژنی یکسان توسط آنتی‌ژن

سلول‌های B اختصاصی آنتی‌ژن را می‌توان با استفاده از ذرات مغناطیسی پوشش داده شده با آنتی‌ژن، تخلیص کرد و روش‌های سنجش تکثیر اختصاصی آنتی‌ژن را بر روی این سلول‌های تخلیص شده انجام داد. این روش‌ها در بیماران مبتلا به بیماری‌های عفونی و در مطالعات واکسیناسیون مورد استفاده قرار گرفته‌اند. اگرچه روش‌های کلون‌کردن و تکثیر برای سلول‌های B منفرد تکامل یافته‌اند، اما معمولاً از تک‌لایه‌های بروزدهنده CD40L استفاده می‌شود که منجر به فعال‌سازی و تمایز سلول‌های B می‌گردد و بنابراین کارایی این روش را محدود می‌کند. با این وجود، موش‌های ترانس‌ژنیک تولید شده‌اند که تمامی سلول‌های B آنها، ایمونوگلبولین ترانس‌ژن با ویژگی مشخص را بارز می‌کنند و در نتیجه بیشتر سلول‌های B در این موش‌ها، به یک نوع آنتی‌ژن پاسخ می‌دهند. یک راهکار دیگر، ایجاد موش با ژن جایگزین (knockin) پذیرنده آنتی‌ژنی است که در آن ژن‌های زنجیره سبک و سنگین بازآرایی شده، کد کننده یک ایمونوگلبولین خاص، در لوکوس‌های درون‌زادشان، قرار می‌گیرند. ثابت شده که چنین حیواناتی، با ژن‌های جایگزین، به خصوص برای مطالعه ویرایش پذیرنده مفید هستند.

روش‌هایی جهت سنجش تکثیر سلول B و تولید آنتی‌بادی

بیشتر دانش ما در مورد فعال‌شدن سلول‌های B، بر تجربیات آزمایشگاهی استوار است که در آنها از محرک‌های مختلف برای فعال‌کردن سلول‌های B استفاده می‌شود و تکثیر و تمایز آنها را می‌توان به دقت مورد ارزیابی قرار داد. همین سنجش‌ها را می‌توان در مورد سلول‌های B به دست آمده از موش‌هایی که در معرض آنتی‌ژن‌های مختلف قرار گرفته‌اند یا در سلول‌های B همگنی که بروزدهنده پذیرنده آنتی‌ژنی کد شده توسط ترانس‌ژن‌ها هستند به کار برد.

تکثیر سلول‌های B را می‌توان از طریق نشاندار کردن با CFSE یا با بکارگیری تیمیدین نشاندار شده با ^3H که وارد DNA می‌شود، در محیط آزمایشگاه، و نشاندار کردن با BrdU، در داخل بدن، سنجید، همانگونه که برای تکثیر سلول‌های T قبلاً شرح داده شد.

تولید آنتی‌بادی با دو روش مختلف سنجیده می‌شود: شیوه اول روش سنجش تجمعی ایمونوگلبولین ترشح شده (cummulative Ig secretion) است که میزان ایمونوگلبولین موجود در مایع رویی لنفوسیت‌های کشت داده شده یا سرم افراد ایمن شده را اندازه می‌گیرند. شیوه دوم، روش‌های سنجش تک‌سلول (single-cell assay) می‌باشند که تعداد سلول‌های ترشح کننده ایمونوگلبولین متعلق به یک ایزوتیپ یا دارای ویژگی خاص را در جمعیت ایمن اندازه می‌گیرند. دقیق‌ترین و مورد استفاده‌ترین روش‌های کمی برای اندازه‌گیری مقدار ایمونوگلبولین موجود در مایع رویی کشت یا نمونه‌های سرمی، ELISA است. با بکارگیری آنتی‌ژن‌های متصل به سطوح جامد می‌توان از ELISA برای تعیین مقدار آنتی‌بادی اختصاصی برای آنتی‌ژن خاص در یک نمونه، استفاده کرد. از طرفی با دسترسی به آنتی‌ایمونوگلبولین آنتی‌بادی‌ها که ایمونوگلبولین‌های با کلاس‌های مختلف زنجیره سبک و سنگین را شناسایی می‌کنند، امکان اندازه‌گیری میزان ایزوتیپ‌های مختلف موجود در یک نمونه، فراهم می‌شود. روش‌های دیگر اندازه‌گیری آنتی‌بادی عبارتند از هماگلوتیناسیون برای آنتی‌بادی ضد اریتروسیتی و لیز وابسته به کمپلمان برای آنتی‌بادی‌های ویژه انواع سلول‌های شناخته شده. مبنای هر دو روش این است که اگر میزان آنتی‌ژن (مثلاً سلول‌ها) ثابت باشد، مقدار آنتی‌بادی متصل به سلول متناسب با غلظت آنتی‌بادی در نمونه است و خود را به شکل میزان آگلوتیناسیون سلولی یا اتصال کمپلمان و به دنبال آن لیز سلولی نشان می‌دهد. نتایج این روش‌ها را اغلب به شکل تیتر آنتی‌بادی بیان می‌کنند. تیتر آنتی‌بادی، رقتی از نمونه است که نتیجه

واکنش آن نصف حداکثر واکنش باشد یا آخرین رقتی از نمونه است که واکنش مشهود می‌دهد.

روش ELISpot برای تعیین تعداد سلول‌های تولیدکننده آنتی‌بادی با ویژگی خاص به کار می‌رود. در این روش، آنتی‌ژن به ته چاهک کوچکی متصل می‌شود. سپس سلول‌های ترشح کننده آنتی‌بادی، به چاهک‌ها اضافه می‌گردند. آنتی‌بادی‌هایی که ترشح شده‌اند و به آنتی‌ژن متصل می‌شوند، با آنتی‌بادی ضد ایمونوگلبولین نشاندار با آنزیم در محیط نیمه جامد شناسایی می‌شوند، نظیر همان وقایعی که در ELISA رخ می‌دهد. هر نقطه نشانگر محل یک سلول ترشح کننده آنتی‌بادی است. روش‌های سنجش تک‌سلول، تعداد سلول‌های ترشح کننده ایمونوگلبولین را اندازه‌گیری می‌کنند ولی قادر به تعیین میزان Ig ترشح شده توسط هر سلول یا کل جمعیت سلولی نمی‌باشند. تکنیک‌های ELISA و ELISpot را می‌توان برای ارزیابی میل پیوندی آنتی‌بادی‌ها تغییر داد بدین شکل که آنتی‌ژن‌هایی با تعداد مختلف بخش‌های (moieties) هاپتن به کار برد. با این روش، می‌توان پدیده بلوغ میل پیوندی (affinity maturation) را با سنجش سرم یا سلول‌های B که در زمان‌های مختلف در طی پاسخ ایمنی، به دست آمده‌اند، سنجید.

آنالیز گنجینه پذیرنده سلول B

بررسی توالی ژن‌های زنجیره H و L ایمونوگلبولین در جمعیت‌های تفکیک شده سلول B، روش قدرتمندی برای تعیین اینکه آیا گسترش کلونال سلول B اتفاق افتاده است یا خیر و نیز جهت تعیین ارتباط کلونال در میان جمعیت‌های مختلف سلول B می‌باشد. توالی‌یابی نسل بعدی (next-generation sequencing) DNA ژنومی و یا RNA بیان شده که از جمعیت‌های سلول‌های B جدا شده است می‌تواند برای دستیابی به توالی‌های CDR3 زنجیره‌های سنگین و سبک ایمونوگلبولین به کار رود. توالی‌های CDR3 سپس می‌تواند برای شناسایی شاخص‌ترین کلون‌ها، توالی CDR3 مشخصه و ژن‌های V و J استفاده شده در کلون‌های مجزا مورد استفاده قرار گیرد. این اطلاعات می‌تواند به شناسایی گسترش کلونال و نیز ارتباط کلونال بین جمعیت‌های مختلف سلول B در یک فرد کمک کند. با کلون‌کردن سلول‌های B منفرد و توالی‌یابی ژن‌های زنجیره سنگین و سبک ایمونوگلبولین در سلول‌های منفرد، امکان ایجاد آنتی‌بادی‌های مونوکلونال نوترکیب از سلول‌های B منفرد در انسان‌ها و موش‌ها فراهم شده است. این آنتی‌بادی‌های مونوکلونال در تعیین خود واکنشگری، ایجاد آنتی‌بادی‌های مونوکلونال علیه آنتی‌ژن‌های حاصل از عوامل عفونی و تخلیص آنتی‌ژن‌های ناشناخته‌ای که موجب پاسخ‌های گسترده سلول‌های B در بیماران می‌گردند، مورد استفاده قرار می‌گیرند. در حالی که رویکردهای تک‌سلولی قبلی نسبتاً پرکار و سخت بودند، ظهور تکنیک‌های جدید به‌دام‌افتادن قطره (droplet capture) جهت جداسازی سلول‌های منفرد، منجر به تکامل روش‌های بسیار کارآمدتری برای تعیین توالی ژن‌های زنجیره سنگین و سبک ایمونوگلبولین در سلول‌های B مجزا گردید.

کاربردهای تشخیص بالینی تست‌های ایمونولوژیک

تعداد زیادی از تکنیک‌هایی که مورد بحث قرار گرفت در آزمایشگاه‌های بالینی جهت ارزیابی سیستم ایمنی بیماران مورد استفاده قرار می‌گیرند. در اینجا ما تعدادی از رویکردهای رایج آزمایشگاهی را که جهت تشخیص اختلالات سیستم ایمنی مورد استفاده قرار می‌گیرند به طور خلاصه ارائه می‌کنیم. در بسیاری از موارد، اختلالاتی که با این روش‌ها تشخیص داده می‌شوند توسط تست‌های بسیار تخصصی از جمله آنالیزهای ژنتیکی مولکولی قابل پیگیری می‌باشند.

فلوسیتومتری برای تعیین تعداد زیرگروه‌های سلول‌های ایمنی در گردش خون

فلوسیتومتری معمولاً برای تشخیص تعداد کل سلول‌های B، سلول‌های T، سلول‌های NK و زیرگروه‌های سلول T ($CD4^+$ و $CD8^+$) که در گردش خون حضور دارند، کاربرد دارد (شکل ۷-۲ فصل ۲ را ببینید). تست‌های پیگیری بنابر مورد شامل بررسی زیرگروه‌های سلول T بکر و خاطره (CD45 RA^+/RO^+)، سلول‌های T $\gamma\delta$، سلول‌های B خاطره‌ای که تحت ایزوتایپ سوئیچینگ قرار گرفته‌اند ($CD27^+$ IgM^- IgD^-) و حتی زیر گروه‌هایی از سلول‌های T یاریگر (Treg، Th17، Th2، Th1) می‌باشند.

تست‌های ارزیابی ایمنی ذاتی

تست انفجار اکسیداتیو نوتروفیل (neutrophil oxidative burst assay) عموماً با استفاده از آنالیز فلوسیتومتری دی‌هیدرورودامین (DHR) انجام می‌شود و این تست می‌تواند در بررسی بیماری گرانولوماتوز مزمن بارز و همچنین ناقلین وابسته به X این بیماری کاربرد داشته باشد. در این تست، DHR که یک ترکیب غیرفلورسنت لیپیدی محلول می‌باشد به سوسپانسیون نوتروفیل‌ها اضافه شده و سپس این نوتروفیل‌ها توسط PMA تحریک می‌شوند. هیدروژن پراکسیدی که در طی فرآیند انفجار تنفسی توسط فاگوسیت‌اکسیداز یا میلوپراکسیداز نوتروفیل‌ها تولید می‌شود، می‌تواند DHR را اکسیده کند. اکسیداسیون DHR، آن را به ترکیب رودامین کاتیونیک دارای فلورسانس سبز تبدیل می‌کند که در میتوکندری قرار گرفته و توسط فلوسیتومتری قابل شناسایی می‌باشد.

تست‌های سیتوتوکسیسیتی سلول NK (NK cell cytotoxicity assays) کشته‌شدن جمعیت سلول‌های هدف (سلول‌های فاقد MHC) را توسط سلول‌های NK در ex vivo مورد ارزیابی قرار می‌دهند. مقدار کم، نشان‌دهنده اختلال عملکرد سلول NK می‌باشد و برای ارزیابی بیمارانی با عفونت مکرر (به خصوص نوع ویروسی) و همچنین بیماران مشکوک به نوع اولیه لنفوهیستوسیتوز هموفاگوسیتیک (HLH) کاربرد دارد.

تست‌های ارزیابی ایمنی هومورال

شناسایی سرولوژیک آنتی‌بادی‌های اختصاصی برای تشخیص بیماری عفونی و تعیین گروه‌های خونی بیش از یک قرن است که مورد استفاده قرار می‌گیرند. در عفونت‌ها، آنتی‌بادی‌های IgM اختصاصی، نشان‌دهنده مواجهه اخیر با یک پاتوژن می‌باشد و آنتی‌بادی‌های IgG در طی دو هفته بعد از شروع بیماری قابل شناسایی بوده و ده‌ها سال بعد نیز حضور خواهند داشت.

الکتروفورز پروتئین‌های سرم می‌تواند جهت تشخیص گاماگلوبین‌های کاهش یافته در بیماری‌های نقص ایمنی و افزایش (اوج) ایمونوگلبولین‌های مونوکلونال (که مرتبط با گسترش کلونال پلاسماسل‌های سرطانی و پیش‌سرطانی می‌باشند) کاربرد داشته باشد.

سطح سرمی کلاس‌های مختلف آنتی‌بادی شامل IgG، IgA، IgM و IgE و همچنین زیرکلاس‌های IgG غالباً با نفلومتری اتوماتیک مورد سنجش قرار می‌گیرد. در این روش رقتی از سرم بیمار با آنتی‌بادی‌های اختصاصی علیه زنجیره سنگین ایمونوگلبولین‌های متفاوت مخلوط شده و کمپلکس‌های ایمنی کوچکی تشکیل می‌شود که مورد شناسایی قرار می‌گیرد و با سنجش پراکنش نور به صورت کمی بررسی می‌گردد. اندازه‌گیری سطح زیرکلاس‌های IgG سرم برای بیمارانی که مقادیر طبیعی متمایل به پایین میزان کل IgG (≤۴۰۰mg/dL، در جمعیت بالغین) را دارند، بسیار کمک کننده می‌باشد.

مقادیر و عملکرد کمپلمان در زمینه‌های بالینی متعددی همچون عفونت‌های مکرر، آنژیوادم مکرر و/یا بیماری‌های خودایمنی مورد ارزیابی قرار می‌گیرد. در مورد عفونت‌های مکرر (خصوصاً با ارگانیسم‌های کپسول‌دار نظیر نایسریا)، میزان CH50 به عنوان تست غربالگری اولیه پیشنهاد می‌شود و در صورت کاهش و یا فقدان CH50، آنالیز مسیرها با جزئیات بیشتری پیگیری می‌شود. CH50 یک تست غربالگری جهت ارزیابی نقص در مسیر کلاسیک و یا مسیرهای انتهایی محسوب می‌شود و با اندازه‌گیری توانایی سرم بیمار جهت همولیز گلبول‌های قرمز گوسفند (که از قبل با آنتی‌بادی‌های تثبیت کننده کمپلمان پوشیده شده‌اند) تعیین می‌شود. CH50، رقتی از سرم می‌باشد که قادر به همولیز ۵۰٪ گلبول‌های قرمز باشد. آنالیز هر یک از پروتئین‌های کمپلمان به وسیلهٔ نفلومتری و روش‌های مختلف الایزا قابل انجام می‌باشد. در مورد آنژیوادمای مکرر، تعیین مقدار C4 اغلب به عنوان تست غربالگری اولیه پیشنهاد می‌شود و در موارد کاهش میزان C4 و/یا در موارد بالینی مشکوک به نقص زمینه‌ای مهارکننده C1، با اندازه‌گیری میزان و عملکرد مهارکننده C1 پیگیری می‌گردد. در مورد بیماری‌های خودایمنی، میزان کاهش یافته C3 و/ یا C4، معیار ارزشمندی جهت تشکیل مداوم کمپلکس‌های ایمنی می‌باشد.

غربالگری اتوآنتی‌بادی برای طیفی از ویژگی‌ها، بسته به زمینه بالینی قابل انجام می‌باشد، به این منظور با استفاده از تکنیک‌های مختلف، حضور ایمونوگلوبین‌هایی که به آنتی‌ژن‌های تخلیص شده و یا سلول‌ها متصل می‌شوند، در سرم بیمار سنجیده می‌شود.

پاسخ‌های واکسن (vaccine responses)، معمولاً جهت ارزیابی عملکرد سیستم ایمنی هومورال اندازه‌گیری می‌شوند. پاسخ‌ها با اندازه‌گیری میزان IgG اختصاصی موجود در سرم علیه هر دو سری آنتی‌ژن‌های وابسته به سلول T (پروتئین‌ها و گلیکوپروتئین‌ها مانند واکسیناسیون علیه توکسوئید کزاز، توکسوئید دیفتری و هموفیلوس آنفلوانزا تیپ B) و آنتی‌ژن‌های غیروابسته به T (پلی‌ساکاریدها مانند نومووا کس [Pneumovax]) سنجیده می‌شود. تیتر معمولاً حدود ۶ هفته بعد از واکسیناسیون اندازه‌گیری می‌شود و تیترهای کم، بررسی‌های بیشتری را جهت تشخیص نقص ایمنی وابسته به سلول B می‌طلبد.

تست‌های ارزیابی ایمنی سلولی

حلقه‌های خارج شده پذیرنده سلول T (T cell receptor excision circles [TREC] که از نوترکیبی V-D-J طی بلوغ سلول T تشکیل می‌شود و سنجش آن به عنوان تست غربالگری خون نوزادان در اکثر مناطق ایالات متحده اجباری می‌باشد. تعیین میزان TREC جهت ارزیابی خروجی سلول‌های T تازه تولید شده از تیموس کاربرد دارد و میزان کم آن نشان‌دهنده نقص سلول‌های T می‌باشد که بررسی بیشتر برای بیماری نقص ایمنی مختلط شدید (SCID) را می‌طلبد.

تست ارزیابی تکثیر سلول T جهت سنجش عملکرد این سلول انجام می‌شود. در این تست تحریک سلول‌ها (در خارج از بدن) به وسیلهٔ میتوژن‌هایی همچون میتوژن pokeweed (PWM) و فیتوهماگلوتینین (PHA)، آنتی‌ژن‌های اختصاصی (معمولاً از کاندیدا و توکسوئید کزاز استفاده می‌شود) و یا آنتی‌بادی‌های ضد CD3 و CD28 صورت می‌گیرد. تکثیر شدید سلولی در پاسخ به این محرک‌ها نشان‌دهنده عملکرد بدون نقص سلول T می‌باشد.

واژه‌یاب

آ

الف

ب

پ

ت

ث

ج

چ

ح

خ

د

ر

ز

ژ

س

ش

ض

ط

ع

غ

ف

ق

ک

گ

ل

م

ن

NINTH EDITION

CELLULAR AND MOLECULAR IMMUNOLOGY

• Abul K. Abbas MBBS • Andrew H. H. Lichtman MD PhD • Shiv Pillai MBBS PhD